

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физиологии им. И.П. Павлова
Российской академии наук

На правах рукописи

СОКОЛОВ

Алексей Юрьевич

**НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА МИГРЕНИ
И АНТИЦЕФАЛГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СРЕДСТВ
ЕЁ ЛЕКАРСТВЕННОЙ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ**

03.03.01 – физиология

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор биологических наук
О.А. Любашина
доктор медицинских наук, профессор
Э.Э. Зваргау

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Классификация и клиническая картина головных болей.....	12
1.2 Распространенность и социально-экономические аспекты мигрени.....	14
1.3 Лечение мигрени	15
1.4 Патогенез первичных цефалгий	17
1.5 Экспериментальные модели цефалгий	77
Глава 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	81
2.1 Лабораторные животные	81
2.2 Подготовка животного к эксперименту.....	82
2.3 Электрическое раздражение твердой мозговой оболочки и мониторинг нейрональной активности	86
2.4 Фармакологические средства и дизайн экспериментов	89
2.5 Обработка данных.....	90
Глава 3. СЕНСИТИЗАЦИЯ НЕЙРОНОВ СПИНАЛЬНОГО ЯДРА ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА КАК КОМПОНЕНТ ПАТОГЕНЕЗА ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ	92
3.1 Нейрофизиологические маркеры сенситизации нейронов тройничного комплекса и влияние на них кеторолака.....	92
3.2 Динамика спайковой активности нейронов спинального ядра тройничного нерва в условиях орофациального формалинового теста.....	108
Глава 4. МОДЕЛЬ ТРИГЕМИНО-ДУРОВАСКУЛЯРНОЙ НОЦИЦЕПЦИИ КАК СПОСОБ ИЗУЧЕНИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИМИГРЕНОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ДОКАЗАННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ	122
4.1 Влияние вальпроевой кислоты на спайковую активность нейронов вентрального заднемедиального ядра таламуса.....	122
4.2 Влияние метамизола на спайковую активность нейронов вентрального заднемедиального ядра таламуса.....	136
Глава 5. МОДЕЛЬ ТРИГЕМИНО-ДУРОВАСКУЛЯРНОЙ НОЦИЦЕПЦИИ КАК СПОСОБ СКРИНИНГА ПРЕПАРАТОВ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНТИЦЕФАЛГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ	148
5.1 Опыты с фиксированной комбинацией 2,4-дихлорбензоат калия + + карбамазепин + кофеин	149

5.2	Опыты с комбинированным средством декстрометорфан + хинидин	167	
5.3	Опыты с гранисетроном	177	
Глава 6. ПИЛОТНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ДЕКСТРОМЕТОРФАН + ХИНИДИН В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ МИГРЕНИ			193
6.1	Введение	193	
6.2	Методика.....	194	
6.3	Результаты	195	
6.4	Обсуждение	200	
Глава 7. МОДЕЛЬ ТРИГЕМИНО-ДУРОВАСКУЛЯРНОЙ НОЦИЦЕПЦИИ КАК ИНСТРУМЕНТ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ.....			202
7.1	Изучение эффектов электрической стимуляции блуждающего нерва	206	
7.2	Изучение эффектов электрической стимуляции большого затылочного нерва	223	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ			238
ВЫВОДЫ.....			257
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ			259
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....			261

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Мигрень представляет собой одну из форм первичных головных болей (ГБ) и небезосновательно рассматривается как инвалидизирующее заболевание, существенно снижающее качество жизни и нарушающее все виды деятельности человека (Амелин А.В. и др., 2011; Agosti R., 2018). Кроме причинения субъективных страданий из-за ощущения боли и сопутствующих сенсорных и вегетативных нарушений, эта цефалгия осложняет течение коморбидных патологий (эпилепсия, нейродегенеративные заболевания, болевые синдромы другой локализации и т.д.), а также является фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт) и психических (депрессия) расстройств (Зенкевич А.С. и др., 2015; Amoogegar A., 2017; Zarcone D., Corbetta S., 2017; Adelborg K. et al., 2018). Мигрень поражает не менее 10% населения планеты, причем максимум заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный (25-50 лет) возраст, что сопровождается существенными финансовыми потерями за счет прямых (стоимость обследования и лечения) и косвенных (снижение производительности труда и утрата рабочих дней) материальных убытков (Steiner T.J. et al., 2013; Ayzenberg I. et al., 2014; Agosti R., 2018).

Базовая теория патогенеза этой ГБ носит название «тригемино-вазкулярной» и предлагает рассматривать её как нейрососудистое расстройство. Действительно, анатомо-физиологическим субстратом данной цефалгии является так называемая тригемино-вазкулярная система (ТВС), состоящая из экстра- и интракраниальных сосудов, включая артерии и вены мозговых оболочек, а также периферических и центральных образований тройничного нерва, участвующих в формировании восходящего тригемино-таламо-кортикального пути. Согласно современным представлениям, симптоматика мигрени связана с тем, что либо спонтанно, либо под действием различных внешних факторов, при посредничестве коры и/или супраспинальных структур, происходит активация ТВС, сопровождающаяся существенным усилением восходящего тригемино-таламического ноцицептивного трафика. Ключевую роль в этом процессе играют спинальное ядро тройничного нерва (СЯТН) и вентральное заднемедиальное ядро таламуса (ВЗМЯ), повышение возбудимости нейронов которых рассматривается как важная составляющая нейробиологии мигрени, во многом определяющая нюансы клинической картины и способствующая хронизации этого заболевания (Burstein R. et al., 2015; Akerman S. et al., 2017; Goadsby P.J. et al., 2017). Однако представления о нейрофизиологических признаках сенситизации указанных клеток сформулированы недостаточно четко, а роль этого феномена в развитии коморбидных мигрени заболеваний вообще не установлена. Это требует детального изучения функциональной активности клеток СЯТН и ВЗМЯ в условиях, максимально

имитирующих состояние ТВС при цефалгиях, что возможно осуществить лишь в эксперименте на животных.

Лечение мигрени подразумевает купирование приступа ГБ и профилактику его возникновения, при этом используются как медикаментозные, так и нелекарственные подходы (Antonaci F. et al., 2016; Осипова В.В. и др., 2017). Несмотря на объективную широту выбора терапевтических опций, все они не лишены существенных недостатков, что предопределяет высокую неудовлетворенную потребность в средствах контроля этого заболевания и отчасти объясняет утверждение ВОЗ, что «во всем мире ГБ не лечится в надлежащих масштабах» (<http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>), с чем солидарны многие исследователи-цефалгологи (Lipton R.B. et al., 2013; Ayzenberg I. et al., 2014; Steiner T.J. et al., 2014, 2018). При этом непонимание механизма антицефалгического действия реально используемых лекарственных препаратов и нефармакологических методов сдерживает разработку свежих стратегий для лечения ГБ, что предопределяет необходимость обратной трансляции данных успешной клинической практики в условия эксперимента. Впрочем, возможные пути оптимизации терапии мигрени заключаются не только в создании принципиально новых лекарств или оригинальных способов доставки уже использующихся (Schuster N.M., Rapoport A.M., 2016; Goadsby P.J., Holland S., 2018). Необходимо проводить обоснованный поиск фармакологических агентов с антицефалгическими свойствами среди препаратов, разрешенных к клиническому применению по иным, т.е. не связанным с ГБ, показаниям, но имеющих в этом плане определенный потенциал, а также разрабатывать и внедрять различные методы немедикаментозного лечения.

Совершенно очевидно, что реализация всех обозначенных пунктов невозможна без дальнейшего прогресса в понимании патогенеза мигрени и изучения механизмов действия существующих и предполагаемых антимигренозных интервенций, что в свою очередь требует проведения фундаментальных и прикладных доклинических исследований с использованием экспериментальных моделей цефалгий. Из всех существующих на сегодняшний день методик, электронейрофизиологическая модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции (ТДВН), суть которой заключается во внеклеточной микроэлектродной регистрации фоновой спайковой активности нейронов тригемино-таламо-кортикального пути и их ответов на электростимуляцию твердой мозговой оболочки, единодушно признается мировым научным сообществом как наиболее информативный способ исследования релятивных мигрени процессов в экспериментах на животных. Модель позволяет проводить в режиме реального времени мониторинг возбудимости указанных нейронов в условиях разномодальной активации ТВС и объективно оценивать эффекты любых интервенций, будь то введение фармакологического агента или некое иное воздействие. Высокая предикционная валидность

модели ТДВН дает возможность с определенной уверенностью транслировать полученные на ней результаты в реальную клиническую практику (Akerman S. et al., 2013; Romero-Reyes M., Akerman S., 2014; Munro G. et al., 2017).

Цель исследования: изучить нейрофизиологические механизмы патогенеза мигрени и терапевтического действия ряда лекарственных и немедикаментозных способов её лечения, а также провести доклиническое тестирование фармакологических средств с потенциальной антимигренозной активностью с использованием модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции.

Задачи исследования:

1. Определить нейрофизиологические маркеры сенситизации конвергентных нейронов тройничного комплекса при воздействии провоспалительных агентов на области их интра- и экстракраниальных рецептивных полей, а также выявить возможный механизм коморбидности орофациальных и головных болей.

2. Изучить центральные нейрональные эффекты некоторых препаратов, используемых в клинической практике для abortивного и профилактического лечения мигрени, в условиях ноцицептивной активации тригемино-васкулярной системы.

3. Провести доклиническое исследование фармакологических средств-кандидатов для лечения мигрени путем оценки их влияния на спайковую активность нейронов тригемино-таламического пути.

4. Провести пилотное клиническое исследование препарата с положительным прогнозом антицефалгического действия, полученным в нейрофизиологическом эксперименте, с целью оценки его терапевтического эффекта у пациентов с мигренью.

5. Выявить нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе эффективности разных способов периферической нейростимуляции (электрическая стимуляция блуждающего или большого затылочного нервов) при лечении головных болей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Индукторами сенситизации тригеминальных нейронов 2-го порядка, получающих афферентацию от твердой мозговой оболочки, являются очаги периферического воспаления не только интра-, но и экстракраниальной локализации. Такая сенситизация имеет свои нейрофизиологические маркеры, является фармакологически обратимым процессом и может лежать в основе коморбидности орофациальных и головных болей.

2. Одним из нейрофизиологических механизмов антицефалгического действия препаратов, применяемых для купирования и профилактики головных болей, является подавление спайковой активности менингеально-чувствительных нейронов вентрального заднемедиального ядра таламуса.

3. Выявление у фармакологического средства свойств ингибитора ноцицептивной трансмиссии на уровне спинального ядра тройничного нерва позволяет прогнозировать наличие у этого препарата потенциальной антицефалгической активности и рекомендовать его к клинической апробации.

4. Подавление возбудимости менингеально-чувствительных спинальных тригеминальных нейронов является общим нейрофизиологическим механизмом реализации терапевтического действия электростимуляции блуждающего и большого затылочного нервов при первичных головных болях.

5. Вызванное фармакологической или нелекарственной интервенцией угнетение возбудимости сенсорных клеток спинального ядра тройничного нерва и/или вентрального заднемедиального ядра таламуса, являющихся, соответственно, нейронами 2-го и 3-го порядков в пути проведения ноцицептивных сигналов от твердой мозговой оболочки, целесообразно рассматривать в качестве индикатора потенциального антимигренозного свойства исследуемого вмешательства, что должно учитываться при проведении доклинических изысканий в области лечения мигрени.

Научная новизна

Впервые показано, что состояние сенситизации нейронов спинального ядра тройничного нерва (СЯТН) может быть наиболее точно определено в эксперименте на основании одновременного наличия трех признаков: повышения уровня фоновой активности указанных клеток, понижения порогов их реагирования на тактильное раздражение кожных рецептивных полей и усиления ответов на электростимуляцию твердой мозговой оболочки (ТМО). Эти маркеры дополняют друг друга и в своей сумме формируют наиболее объективную картину процессов эскалации и затухания центральной сенситизации (ЦС); кроме того, они чувствительны к фармакологическому вмешательству, способному реверсировать состояние ЦС, в частности к системному введению кеторолака, который используется в клинической практике для купирования ГБ.

Впервые установлено, что персистенция воспалительного очага в орофациальной области способствует развитию сенситизации конвергентных нейронов СЯТН, что сопровождается облегчением ноцицептивного входа в указанное ядро с ТМО – рецептивного поля, не являющегося первичным источником болевых ощущений. Полученные результаты вносят вклад в понимание патофизиологических процессов, способствующих развитию коморбидности орофациальных и головных болей.

Впервые продемонстрировано, что общим нейрофизиологическим эффектом вальпроевой кислоты и метамизола является подавление спайковой активности нейронов вентрального заднемедиального ядра таламуса (ВЗМЯ). Указанная способность, сопровождающаяся

торможением на супраспинальном уровне ноцицептивной передачи от интракраниальных структур по тригемино-таламо-кортикальному пути, может быть одним из компонентов механизма антицефалгического действия этих препаратов.

Впервые выявлено, что фиксированные комбинации 2,4-дихлорбензоат калия + карбамазепин + кофеин (ДХБККК) и декстрометорфан + хинидин (ДМХ) обладают прямым дозозависимым угнетающим влиянием на возбудимость нейронов СЯТН, что позволяет прогнозировать наличие у них антицефалгических свойств и рассматривать указанные препараты как возможные средства-кандидаты для лечения мигрени. При этом в открытом неконтролируемом клиническом исследовании ДМХ продемонстрировал эффективность в качестве профилактического средства, уменьшающего частоту и интенсивность приступов мигрени.

Впервые показано, что гранисетрон не оказывает существенного влияния на фоновую и вызванную стимуляцией ТМО активности нейронов СЯТН и ВЗМЯ, что не поддерживает идею использования 5-НТЗ-антагонистов в качестве препаратов для лечения мигрени и позволяет сделать вывод о минорной роли 5-НТЗ-рецепторов в серотонинергическом модулировании тригемино-вазкулярной ноцицептивной трансмиссии.

Впервые выявлено подавляющее влияние электростимуляций блуждающего и большого затылочного нервов на активность нейронов СЯТН, которое может рассматриваться в качестве общего нейрофизиологического механизма антицефалгического действия периферической нейростимуляции при лечении головных болей.

Впервые сформулировано представление, что ингибирование возбудимости менингеально-чувствительных нейронов СЯТН и/или ВЗМЯ, вызванное как фармакологическим, так и немедикаментозным воздействиями, уместно рассматривать в качестве валидного маркера вероятного антицефалгического свойства изучаемой интервенции, что необходимо учитывать при проведении доклинических исследований.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о функционировании тригемино-вазкулярной системы и нейрональных процессах, обеспечивающих ноцицептивную трансмиссию в тригемино-таламическом пути, а также о механизмах взаимодействия интра- и экстракраниальных афферентных входов на спинальном и супрасегментарном уровнях ЦНС. Полученные результаты приумножают, систематизируют и детализируют сведения о возможностях электрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции, позволяющей имитировать в острых опытах на животных патофизиологическое состояние тригемино-вазкулярной системы, сопоставимое с таковым при мигрени у человека. Благодаря использованию указанной методики получены новые данные в

области патогенеза ГБ, а также выявлены центральные нейрональные механизмы терапевтического действия некоторых фармакологических и нейростимуляционных способов лечения цефалгий. В частности, результаты проведенного исследования подчеркивают важное значение сенситизации конвергентных нейронов СЯТН, развитие которой не только во многом определяет клинику мигрени, но и является нейробиологическим базисом формирования коморбидности различных краниофациальных болевых синдромов, включая ГБ, прозопалгии, одонталгии, а также боли при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава или патологии ЛОР-органов. Кроме этого, сформулировано заключение о том, что выявленное на модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции угнетение возбудимости клеток тройнично-таламического пути, вызванное некой фармакологической или нелекарственной интервенцией, допустимо рассматривать в качестве предиктивного маркера антимигренозной активности исследуемого вмешательства, что должно учитываться при проведении доклинических изысканий в области лечения мигрени.

Практическая значимость работы заключается, прежде всего, в выявлении двух препаратов-кандидатов для лечения мигрени, один из которых продемонстрировал свою эффективность в качестве превентивного антимигренозного средства в пилотном клиническом проекте, что является удачным примером прямой трансляции экспериментальных данных в реальную практику и лишний раз подтверждает высокую предикционную валидность модели тригемино-васкулярной ноцицепции. Соответственно, указанная модель может использоваться для проведения не только фундаментальных, но и прикладных исследований, в частности, для осуществления преклинического скрининга перспективных медикаментозных и нелекарственных способов терапии ГБ. Кроме этого, полученные в ходе исследования результаты могут помочь в определении направлений дальнейшего поиска новых фармакологических субстанций и физиотерапевтических подходов для лечения цефалгий.

Апробация результатов работы

Материалы исследований были представлены на Научно-практической конференции с международным участием «Достижения клинической фармакологии в России» (Москва, 2009); Российской научно-практической конференции с международным участием «Боль: медицинские и социальные аспекты» (Москва, 2009); 7-й Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения И.П. Павлова «Механизмы функционирования висцеральных систем» (Санкт-Петербург, 2009); Научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы фармакологии», посвященной 110-летию кафедры фармакологии СПбГМУ и 85-летию со дня рождения А.В. Вальдмана (Санкт-Петербург, 2009); 5-й международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Клязьма, 2010); XXI,

XXII и XXIII Съездах Физиологического общества им. И.П.Павлова (Калуга, 2010; Волгоград, 2013; Воронеж, 2017); XX, XXI и XXII ежегодных научных сессиях Института фармакологии имени А.В. Вальдмана (Санкт-Петербург, 2010; 2017; 2018); Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня основания Института физиологии им. И.П.Павлова РАН «Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды» (Санкт-Петербург, 2010); Научно-практической конференции с международным участием, посвященной 170-летию кафедры фармакологии и клинической фармакологии Национального медицинского университета им. О.О. Богомольца (Киев, 2011); III и IV Съездах физиологов СНГ (Ялта, 2011; Сочи, 2014); 8-м Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2012); Международном симпозиуме по проблемам боли «Подходы к пониманию механизмов и лечению симптомов боли» (Санкт-Петербург, 2012); 8-й Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 220-летию со дня рождения академика К.М. Бэра (Санкт-Петербург, 2012); 19-й Российской научно-практической конференции с международным участием «Боль: междисциплинарная проблема» (Екатеринбург, 2013); Российской научно-практической конференции с международным участием «Головная боль-2013» (Москва, 2013); Всероссийской научной конференции с международным участием «Фармакологическая нейропротекция», посвященной 90-летию отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ИЭМ СЗО РАМН (Санкт-Петербург, 2013); XX Российской научно-практической конференции с международным участием «Болевые синдромы: современный взгляд на диагностику и лечение» (Астрахань, 2014); Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения академика АМН СССР А.В. Вальдмана «Инновации в фармакологии: от теории к практике» (Санкт-Петербург, 2014); Научной конференции с международным участием, посвященной 70-летию Ярославской государственной медицинской академии «Современные проблемы нейробиологии» (Ярославль, 2014); XXI Российской научно-практической конференции с международным участием «Лечение боли: успехи и проблемы» (Казань, 2015); Российской научной конференции «Фармакология экстремальных состояний», посвященной 150-летию Н.П. Кравкова (Санкт-Петербург, 2015); Совместном научном заседании, посвященном 75-летию со дня рождения академика РАМН Ю.Д. Игнатова «Новое в фармакотерапии болевых синдромов» (Санкт-Петербург, 2015); II Российско-финском симпозиуме «Современные тенденции в разработке лекарственных препаратов» (Санкт-Петербург, 2015); XXIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Диагностика и лечение боли – междисциплинарное взаимодействие» (Новосибирск, 2017); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения М.И. Аствацатурова «Неотложные состояния в

неврологии: современные методы диагностики и лечения» (Санкт-Петербург, 2017); V Съезде фармакологов России (Ярославль, 2018); XXIV Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» (Ростов-на-Дону, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 48 работ, включая 22 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для докторских диссертаций, и 1 монографию.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в научно-исследовательскую работу Института фармакологии им. А.В. Вальдмана и клиники неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, лаборатории кортико-висцеральной физиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, в учебный процесс кафедр фармакологии и неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Личный вклад автора

Все представленные в диссертации результаты получены либо автором лично, либо при его непосредственном участии. Автор самостоятельно определял идеологию исследований, разрабатывал протокол и осуществлял постановку экспериментов, участвовал в обработке, интерпретации и публикации полученных данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, методической главы, пяти глав результатов исследований, общего заключения, выводов и списка литературы, включающего 1136 источников, в том числе 33 отечественных и 1103 иностранных. Диссертация изложена на 346 страницах печатного текста, содержит 54 рисунка и 14 таблиц.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Из всех болевых синдромов первое место по распространенности занимает головная боль (ГБ), под которой понимается любое неприятное ощущение в области выше линии бровей и до затылка включительно. Считается, что около 95% мужчин и 99% женщин хотя бы раз в жизни испытывали это состояние (Silva Jr. A.A. et al., 2012); как минимум у половины из них ГБ приобретает рецидивирующий характер течения (Steiner T.J. et al., 2014; Шнайдер Н.А. и др., 2015; Кобзева Н.Р. и др., 2016). Согласно информационному бюллетеню ВОЗ, «регулярные ГБ ассоциируются с личным и общественным бременем боли, инвалидностью, сниженным качеством жизни и финансовыми расходами. Повторяющиеся приступы ГБ оказывают негативное воздействие на семейную и общественную жизнь, а также на трудовую деятельность. Показатели депрессии среди людей, страдающих сильными ГБ, в три раза превышают аналогичные показатели среди здоровых людей». Несмотря на то, что «ГБ является одной из основных причин обращения к врачам, многие люди, страдающие от ГБ, не получают эффективной медицинской помощи. Во всем мире ГБ недооценивается, не распознается и не лечится в надлежащих масштабах» (<http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>).

1.1 Классификация и клиническая картина головных болей

Международная классификация ГБ выделяет первичные и вторичные цефалгии; последние являются симптомом какого-либо самостоятельного заболевания, т.е. существует объективная причина их возникновения. К первичным ГБ, на долю которых приходится порядка 80-90% от всех ГБ (Bahrami P. et al., 2012; Ravishankar K., 2012; Шнайдер Н.А. и др., 2015), относят головную боль напряжения (ГБН), мигрень, тригеминальные автономные цефалгии (ТАЦ), включая кластерную ГБ (КГБ), и так называемые «другие первичные ГБ». Все они являются идиопатическими расстройствами, не имеют определённой этиологии и диагностируются на основании характерной клинической картины при условии исключения иных состояний, способных вызвать похожую симптоматику (IHS, 2018).

Из всех первичных ГБ наиболее заметной формой – с точки зрения соотношения распространенности, выраженности совокупного ущерба здоровью, яркости и разнообразия клинических проявлений, степени сопутствующей социальной дезадаптации, величины релятивных экономических потерь, а также уровней известности и изученности – является мигрень. Согласно представленному российскими экспертами определению, «мигрень –

первичная форма головной боли (ГБ), проявляющаяся повторяющимися приступами интенсивной односторонней ГБ, а также различным сочетанием неврологических, желудочно-кишечных и вегетативных проявлений» (Осипова В.В. и др., 2017).

В типичной атаке этой цефалгии различают 4 фазы: продром (встречается примерно в 50% случаев), аура (присутствует приблизительно у 20% пациентов), представляющая собой совокупность обратимых неврологических симптомов в виде зрительных, чувствительных, реже двигательных или речевых нарушений, болевая стадия и постдромальный период. Боль, как правило, односторонняя, продолжительностью от 4 до 72 ч, с локализацией в лобно-глазнично-височной области, средней или высокой интенсивности, пульсирующего характера, усиливающаяся при физической нагрузке, кашле или движениях головы и сопровождающаяся вегетативной симптоматикой (тошнота, рвота) и/или чрезмерным повышением чувствительности (фото-/фоно-/осмофобии). При частоте приступов 15 и более дней в месяц на протяжении не менее 3 месяцев подряд ставится диагноз «хроническая мигрень», которая выделена в отдельную классификационную категорию и может возникать у пациентов с мигренью как с аурой, так и без. Также в клинической практике нередко используют понятия «эпизодическая мигрень» (менее 10 атак в месяц) и «мигрень с частыми приступами» (10-14 приступов в месяц), что помогает отслеживать динамику заболевания и определять тактику лечения. Осложнениями цефалгии являются мигренозный статус (приступ сильной изнуряющей ГБ длительностью более 72 ч), персистирующая аура (сохранение симптомов этого состояния в течение недели и более), мигренозный инфаркт и спровоцированный аурой приступ эпилепсии (Амелин А.В. и др., 2011; Осипова В.В. и др., 2017).

Мигрень нередко сочетается с заболеваниями, которые могут существенно ухудшать её течение, способствовать хронизации ГБ и дополнительно нарушать качество жизни пациентов. К числу таких коморбидных расстройств относятся депрессия, фобии, эпилепсия, бронхиальная астма, болевые синдромы различной локализации, функциональные расстройства кишечника и т.д. В свою очередь, мигрень сама выступает в роли отягчающего фона для всех перечисленных нозологий, а также является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) (Keezer M.R. et al., 2015; Voigt A.W. et al., 2016; Scher A.I. et al., 2017; Zhang Y. et al., 2017).

Мигрень необходимо дифференцировать с другими цефалгиями, прежде всего с ГБН и КГБ. При ГБН боль, как правило, двусторонняя, слабой или умеренной интенсивности, продолжительностью от получаса до недели, давящего характера, не усиливающаяся при рутинной физической нагрузке, не сопровождающаяся тошнотой и рвотой, иногда с сопутствующими свето- или звукобоязнью. При объективном осмотре таких пациентов нередко выявляются напряжение и болезненность перикраниальных мышц (Ахмадеева Л.Р. и др., 2016).

Атака КГБ проявляется односторонней болью чрезвычайно сильной интенсивности, локализованной в области орбиты, «рвущего» или «сверлящего» характера, продолжительностью от 15 мин до 3-х часов, возникающей сериями с достаточно четким циркадианным ритмом, сопровождающейся выраженной вегетативной симптоматикой на стороне поражения (птоз, слезотечение, инъекция конъюнктивы, ринорея и т.д.) и заметной ажитацией пациента (Wei D.Y. et al., 2018). Прочие ТАЦ, к числу которых относятся пароксизмальная гемикрания, кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли (так называемые синдромы «SUNCT» и «SUNA») и гемикрания континуа, имеют, в целом, схожую с КГБ симптоматику (кратковременные приступы сильной односторонней ГБ в сочетании с ипсилатеральными краниальными вегетативными проявлениями), но различаются по ряду клинических нюансов, тщательное выявление которых позволяет поставить правильный диагноз (Wei D.Y. et al., 2018).

1.2 Распространенность и социально-экономические аспекты мигрени

Еще в 2006 г. Европейская федерация ГБ и Всемирный альянс ГБ описали мигрень как «забытую эпидемию» (Steiner T.J. et al., 2018). По результатам последнего «Исследования глобального бремени болезней», эта цефалгия по распространенности в общемировой популяции находится на 6 строчке в списке из 328 болезней и по итогам 2016 г. поражает в общей сложности около 1 млрд человек из 195 стран (GBD 2016; Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017). По данным разных авторов, однолетняя распространенность мигрени в Европе и Северной Америке варьирует в диапазонах от 4 до 10% среди мужчин и от 11 до 25% среди женщин (Younger D.S., 2016; Burch R. et al., 2018; Hagen K. et al., 2018), хотя встречаются и намного более высокие цифры (Steiner T.J. et al., 2014). В России аналогичный показатель для всех первичных ГБ по различным оценкам составляет порядка 50-70%, для мигрени – около 10-20% (Ayzenberg I. et al., 2012, 2014; Шнайдер Н.А. и др., 2015; Кобзева Н.Р. и др., 2016). В целом это соответствует мировому тренду: на сегодняшний день глобальная частота встречаемости мигрени за 1 год заявляется как 14,7% для обоих полов, т.е. примерно каждый седьмой взрослый житель планеты страдает указанной формой ГБ (Steiner T.J. et al., 2013; Agosti R., 2018), причем эта картина имеет тенденцию к ухудшению (Burch R. et al., 2018).

Мигрень небезосновательно рассматривается как инвалидизирующее заболевание, существенно снижающее качество жизни и нарушающее все виды деятельности человека (Agosti R., 2018). По показателю количества лет, прожитых в состоянии неполноценного здоровья (*years lived with disability, YLDs*), эта цефалгия занимает второе место, проигрывая только болям в спине, хотя в возрастной группе 15-49 лет, т.е. в наиболее продуктивные годы

жизни, является первопричиной YLDs (GBD, 2016; Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017; Steiner T.J. et al., 2018). Среди неврологических расстройств мигрень также находится на второй позиции: и по распространенности, уступая лишь ГБН, и по показателю числа лет жизни с учетом ухудшения здоровья (*disability-adjusted life years, DALY*), пропуская на первое место инсульт (GBD, 2015; Neurological Disorders Collaborator Group, 2017). Кроме причинения субъективных страданий из-за ощущения боли и сопутствующих сенсорных и вегетативных нарушений, мигрень, как уже было сказано выше, осложняет течение коморбидных патологий и является фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф и психических расстройств (Зенкевич А.С. и др., 2015; Amoogegar F., 2017; Zarccone D., Corbetta S., 2017; Adelborg K. et al., 2018). У пациентов с мигренью общий объем психосоциальных трудностей оказался выше, чем у сопоставимых по возрасту, полу и общему состоянию лиц с эпилепсией, инсультом, рассеянным склерозом или болезнью Паркинсона (Leonardi M., 2014).

Мигрень причиняет огромный экономический ущерб, причем как за счет прямых (стоимость обследования и лечения), так и косвенных (снижение производительности труда и утрата рабочих дней) материальных убытков. Так, в США за период с 2004 по 2013 гг. размер только прямых финансовых затрат, связанных с менеджментом этой цефалгии, оценивается в \$9,2 млрд ежегодно (Agosti R., 2018); тотальный ущерб за 2016 г. составил \$36 млрд, а общая «стоимость» одного пациента – \$8924 (Bonafede M. et al., 2018). В странах Европы совокупные траты из расчета на одного страдающего мигренью составили 1222 евро в год, а суммарные ежегодные потери – 111 млрд евро (Linde K. et al., 2012). В России величина косвенных убытков от всех первичных ГБ определена в \$22,8 млрд в год (из них \$7,7 млрд приходится на мигрень), что, по уверениям авторов, соответствует 1,75% валового внутреннего продукта (Ayzenberg I. et al., 2014).

1.3 Лечение мигрени

Лечение мигрени подразумевает купирование приступа ГБ и профилактику его возникновения, при этом используются как медикаментозные, так и нелекарственные подходы (Antonaci F. et al., 2016; Осипова В.В. и др., 2017).

Безусловно, основным способом терапии этой цефалгии является назначение различных лекарственных препаратов. В качестве фармакологических агентов abortивного ряда в амбулаторной практике чаще всего используются агонисты 5-HT_{1b/1d}-рецепторов (триптаны), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), алкалоиды спорыньи (эрготамин), а также различные комбинированные лекарства («Цитрамон», «TREXIMET» и т.д.), содержащие фиксированные дозы отдельных представителей этого списка. Стоит отметить, что

злоупотребление доступными препаратами купирования (триптаны, НПВС, кофеин-содержащие комбинированные средства) при высокой частоте приступов мигрени может привести к формированию вторичной лекарственно-индуцированной (абузусной) ГБ (ЛИГБ), которая будет осложнять течение основного заболевания. В условиях стационара могут назначаться – как правило, парентерально – глюкокортикоиды, опиаты, некоторые дофаминолитики («типичные» нейролептики и антиэметики) и позитивные ГАМК-модуляторы (буталбитал, вальпроевая кислота, бензодиазепины), иногда – общие анестетики (пропофол, кетамин) в малых дозах (Miller S., 2012; Becker W.J., 2015; Silberstein S.D., 2017; Mayans L., Walling A., 2018).

Препараты превентивного действия представлены антиконвульсантами (вальпроат, топирамат, габапентин), антидепрессантами (некоторые ТЦА и СИОЗСН), бета-адренолитиками (пропранолол, метопролол), ботулотоксином типа А и недавно разрешенными к применению в США и Европе моноклональным антителом к рецептору кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) эренумабом и моноклональным антителом к CGRP галканезумабом. Рассматривается возможность использования блокаторов кальциевых каналов (верапамил, флунаризин), некоторых представителей модуляторов ренин-ангиотензиновой системы (кандесартан, лизиноприл), фитопрепаратов (экстракты ромашки и белокопытника), средств традиционной китайской медицины, витаминов и микроэлементов (рибофлавин, соли магния) и кофермента Q10 (Miller S., 2012; Xiao Y. et al., 2015; Antonaci F. et al., 2016; Осипова В.В. и др., 2017; Silberstein S.D., 2017). Интересно, что большинство из перечисленных средств купирования и профилактики не являются препаратами специфического антимигренозного действия, более того, часть из них используется off-label.

Немедикаментозное лечение мигрени – помимо рекомендаций по нормализации образа жизни – включает акупунктуру (Arnold M.J., McIntyre J.M., 2017), хирургические вмешательства (Gfrerer L., Guyuron B., 2017), а также транскраниальную магнитотерапию и различные виды периферической нейростимуляции (Puledda F., Shields K., 2018), о чем подробно говорится в главе 6.

Большинство из применяемых в терапии мигрени препаратов и нелекарственных методов используются также для борьбы с ГБН (Barbanti P. et al., 2014; Ахмадеева Л.Р. и др., 2016) и ТАЦ (Kingston W.S., Dodick D.W., 2018; Wei D.Y. et al., 2018), т.е. подход к лечению первичных ГБ в некотором смысле универсален, хотя предпочтительный выбор той или иной схемы нозоспецифичен. Общность принципов терапии первичных ГБ, во-первых, позволяет заимствовать эффективные в отношении одной цефалгии стратегии для лечения другой, а во-вторых, свидетельствует о схожих чертах патогенеза различных ГБ.

Несмотря на богатый выбор терапевтических опций, все они не лишены недостатков (низкое соотношение эффективность/безопасность, высокая цена и т.д.), что предопределяет заметную неудовлетворенную потребность в лечении мигрени (Tfelt-Hansen P., Olesen J., 2012; González-Hernández A. et al., 2018) и заставляет двигаться вперед в поиске новых антицефалгических интервенций. Следует заметить, что в последние годы в менеджменте этой цефалгии, равно как и других форм ГБ, заметен прогресс: обновляются схемы лечения, разрабатываются оригинальные фармакологические препараты и способы их доставки, исследуются и внедряются различные методы нелекарственной терапии (Schuster N.M., Rapoport A.M., 2016; Vikelis M. et al., 2018). Очевидно, что все эти изыскания и инновации были бы невозможны без детального представления о механизмах формирования ГБ.

1.4 Патогенез первичных цефалгий

Общим основным звеном патогенеза различных краниофациальных болевых синдромов, включая ГБ, является активация тройничного нерва, сопровождающаяся формированием восходящего ноцицептивного потока по тригемино-таламо-кортикальному пути (Goadsby P.J. et al., 2009; Bernstein C., Burstein R., 2012). Тройничный нерв представляет собой основную нейросенсорную структуру головы и образует с интракраниальными сосудами функционально единую тригемино-вазкулярную систему, нарушению работы которой придается важное значение в патофизиологии первичных цефалгий.

Патологическая тригеминальная активация может развиваться по разным причинам, что предопределяет весьма условные различия в начальных механизмах возникновения первичных цефалгий. Например, при ГБН длительное тоническое напряжение перикраниальных и цервико-брахиальных мышц, возникающее, прежде всего, как защитно-приспособительная реакция на нереализованный психоэмоциональный стресс, может приводить к спазму питающих их сосудов, ишемизации определенных миофасциальных зон и накоплению в них недоокисленных продуктов обмена и эндогенных аллогенных субстанций, которые будут раздражать и сенситизировать чувствительные тройничные окончания (Ashina M. et al., 2002; Fernández-de-las-Peñas C. et al., 2007; Bendtsen L., Fernández-de-la-Peñas C., 2011). Эти изменения в совокупности с стресс-индуцированными нарушениями центрального ноцицептивного процессинга (Chen Y., 2009; Cathcart S. et al., 2010, 2012; Yu S., Han X., 2015) могут сопровождаться появлением тупой двусторонней давящей боли малой и средней интенсивности, столь характерной для ГБН.

Мигренозная атака – согласно так называемой «тригемино-вазкулярной теории» патогенеза этого заболевания – возникает как следствие тригемино-вазкулярной активации

(Pietrobon D., Moskowitz M.A., 2013), происходящей спонтанно или под действием различных экзо- и/или эндогенных факторов (Burstein R., Jakubowski M., 2005; Lambert G.A., Zagami A.S., 2009) в условиях врожденного или приобретенного недостатка нисходящих антиноцицептивных влияний (Messlinger K., 2009; Goadsby P.J., 2012) и приводящей к развитию асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек за счет антидромного высвобождения из периферических окончаний тройничных афферентов различных vasoактивных агентов, например, кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP), нейрокинина А, монооксида азота (NO), глутамата и субстанции Р (SP) (Edvinsson L. et al., 2012; Levy D., 2012). В условиях менингovasкулита происходит ортодромная стимуляция тригеминальных периваскулярных А-дельта и С-волокон, которые несут ноцицептивную информацию от мозговых и менингеальных сосудов в спинальное ядро тройничного нерва (СЯТН), где осуществляется ее первичная обработка и дальнейшая передача в вышележащие структуры ЦНС. Нейрососудистые нарушения вкупе с увеличением ноцицептивного трафика сопровождаются развитием периферической и центральной сенситизации нейрональных звеньев тригемино-таламо-кортикального пути, что клинически будет проявляться характерным болевым синдромом, кожной аллодинией и сопутствующей вегетативной симптоматикой (Амелин А.В. и др., 2011; Goadsby P.J., 2012).

В патогенезе КГБ ведущее значение имеют дисфункция гипоталамуса и выраженная парасимпатическая активация. Это определяет классическую клиническую картину указанной нозологии: серийный, «пучковый» характер сильнейшей боли в определенном циркадианном ритме вкупе со слезотечением, ринореей, миозом, птозом и периорбитальным отеком на стороне поражения (Kingston W.S., Dodick D.W., 2018; Wei D.Y. et al., 2018). Повышение парасимпатического тонуса будет приводить к дилатации интракраниальных сосудов, повышению их проницаемости для плазменных белков, развитию отека сосудистой стенки и, как следствие, стимуляции перивазальных тройничных афферентов, раздражение которых в свою очередь будет замыкать дугу тригемино-фациального рефлекса с дальнейшим прогрессирующим патологическим усилением автономной медиации (Akerman S. et al., 2012). Нарушение гипоталамического контроля растормаживает тригемино-васкулярный ноцицептивный трафик на уровне СЯТН и, вероятно, определяет четкую периодичность болевых приступов (Holland P.R., Goadsby P.J., 2009; Abdallah K. et al., 2013).

Несмотря на некоторые различия механизмов развития отдельных форм первичных ГБ, всем им присущи такие общие черты патогенеза, как стойкое повышение возбудимости нейронов тригемино-таламического пути с развитием периферической и центральной сенситизации (Cathcart S. et al., 2010; Fernández-de-Las-Peñas C. et al., 2011), дефицит модулирующего контроля со стороны структур эндогенной антиноцицептивной системы

(Lambert G.A., Zagami A.S., 2009) и в разной степени выраженное нарушение тонуса интра- и экстракраниальных сосудов (May A., 2005; Shevel E., 2011). В случае хронизации той или иной цефалгии указанные изменения прогрессируют, что в определенной мере объясняет факт стирания клинических особенностей конкретных нозологий при их трансформации в хроническую ежедневную головную боль (ХЕГБ) (Амелин А.В. и др., 2011).

Далее в обзоре будут подробно рассмотрены нейроанатомические образования, участвующие в патогенезе ГБ, прежде всего мигрени, и обсуждены нейрофизиологические и нейрохимические механизмы её развития.

1.4.1 Анатомо-физиологическая характеристика нейрональных структур сегментарного уровня, вовлеченных в патогенез головных болей

В патогенез первичных ГБ в различной степени вовлечены как интра-, так и экстракраниальные анатомические образования, общность иннервации которых во многом определяет и объясняет клиническую картину различных нозологических форм цефалгий (Соколов А.Ю., Игнатов Ю.Д., 2010а). Заметную роль в этом процессе играют мозговые оболочки – прежде всего *dura mater* – и питающие их сосуды, находящиеся под контролем сенсорных и вегетативных нервов и рассматриваемые как основные источники боли при ГБ (Edvinsson L. et al., 2012; Jacobs B., Dussor G., 2016; Hoffmann J. et al., 2017; Goadsby P.J. et al., 2017; Levy D. et al., 2018).

Афферентная иннервация мозговых оболочек и интракраниальных сосудов

Основной вклад в афферентную иннервацию внутричерепных структур вносит тройничный нерв. В ЦНС он представлен одним двигательным и тремя чувствительными (мостовое, мезэнцефалическое и спинномозговое) ядрами, залегающими на протяжении среднего, ромбовидного, продолговатого и верхних (С1-С3) сегментов спинного мозга, а на периферии – тремя нервами, или ветвями, отходящими от переднего края тройничного (Гассерова) ганглия. Этот узел представляет собой совокупность тел ложных униполярных нейронов, аксоны которых, образуя чувствительный корешок, идут к мостовому и спинальному ядрам тройничного комплекса, а периферические отростки образуют чувствительные волокна всех ветвей тройничного нерва. По ходу всех трех нервов присутствуют вегетативные парасимпатические ганглии, аксоны нейронов которых формируют постганглионарные волокна, присоединяющиеся к указанным ветвям и достигающие в их составе органов-мишеней, в том числе мозговые и менингеальные сосуды (Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., 1994; Гайворонский И.В., 2001; Привес М.Г. и др., 2004; Edvinsson L., 2011). Несмотря на участие в проведении сенсорной информации от мозговых оболочек всех трех подразделений

тройничного нерва, в литературе указывается роль офтальмической ветви как основного проводника менингеального афферентного потока, что может определять преимущественную локализацию мигренозной боли в лобно-глазнично-височной области (Goadsby P.J., 2005; Messlinger K., 2009; Levy D. et al., 2018). Все три ветви принимают участие в иннервации внечерепных тканей, включая надкостницу, перикраниальные мышцы и сосуды (Schueler M. et al., 2014; Zhao J., Levy D., 2014), вклад которых в развитие ГБ активно обсуждается (Shevel E., 2011; Burstein R. et al., 2017).

Твердая мозговая оболочка (ТМО) задней черепной ямки вплоть до намета мозжечка, включая поперечный и затылочный синусы, иннервируется также и из альтернативных тройничному нерву источников. В частности, она получает чувствительные волокна трех верхних шейных спинномозговых нервов, в первую очередь большого затылочного нерва – задней ветви второго шейного нерва, иннервирующего также мягкие ткани затылочной области и некоторые задние мышцы шеи (Goadsby P.J., 2005; Schurks M., Diener H.C., 2008). Большой затылочный нерв формируется периферическими отростками нейронов спинального узла, аксоны которых образуют синапсы с клетками заднего рога на уровне соответствующих сегментов (С1-С4) спинного мозга. Этот же участок ТМО иннервируется еще и сенсорной менингеальной ветвью блуждающего нерва, которая представляет собой дендриты ложных униполярных клеток, расположенных в верхнем чувствительном узле. Центральные отростки этих нейронов направляются в продолговатый мозг и оканчиваются большей частью в ядре одиночного тракта (Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., 1994; Гайворонский И.В., 2001). Кроме этого, ТМО может получать чувствительные волокна языкоглоточного нерва (Andreou A., 2008). Наличие у ТМО внутригеминальных афферентов может отчасти объяснять описываемые в литературе казуистические факты сохранения КГБ после резекции чувствительного корешка тройничного нерва (Matharu M.S., Goadsby P.J., 2002; Jarrar R.G. et al., 2003).

Характеристика первичных афферентов тройничного нерва

Гистологический состав первичных афферентов нейронов Гассерова узла представлен преимущественно тонкими миелинизированными А δ - и немиелинизированными С-волоконми со скоростями проведения импульсов в пределах 2-30 м/с и 0,5-2 м/с соответственно (Burstein R. et al., 1998; Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Messlinger K., 2009; Edvinsson L., 2011; Edvinsson L. et al., 2012; Messlinger K., Russo A.F., 2018). В свою очередь, среди А δ -волокон выделяют «медленную» (2-5 м/с) и «быструю» подгруппы (5-25 м/с), хотя подобное их ранжирование представляется весьма условным (Lv X. et al., 2014). Диаметр указанных проводников колеблется в среднем от 0,5 до 5 мкм и, как правило, прямо пропорционален

размеру тела «материнской» клетки (Takemura M. et al., 2006; Nakamura M., Jang I.S., 2018; Messlinger K., Russo A.F., 2018).

На периферии свободные нервные окончания А δ - и С-волокон имеют множество концевых разветвлений с мелкими аксоплазматическими выпячиваниями и, образуя рыхлую сеть вокруг менингеальных сосудов, выполняют функцию специфических висцеральных ноцицепторов (Messlinger K., 2009; Edvinsson L., 2011; Lv X. et al., 2014). В зоне периваскулярной арборизации афферентных терминалей обнаружено большое количество тканевых тучных клеток и макрофагов (Theoharides T.C. et al., 2005; Levy D. et al., 2007, 2018).

Менингеальные рецепторы являются высокопороговыми и, предположительно, являясь в нормальных условиях (например, при физиологических параметрах внутричерепного давления) «молчащими» (Bolton S. et al., 2005), активируются термическими, механическими и химическими раздражителями преимущественно повреждающей интенсивности (Lv X. et al., 2014; Nakamura M., Jang I.S., 2018). Считается, что особенностью интракраниальной чувствительной иннервации является ее селективная ноцицептивная функция, обеспечивающая восприятие любых сенсорных стимулов как болевых (Strassman A.M., Levy D., 2006; Messlinger K., 2009; Nakamura M., Jang I.S., 2018).

Важным свойством менингеальных ноцицепторов является высокая хемочувствительность (Strassman A.M., Levy D., 2006), которая определяется экспрессией в их мембране множества рецепторов, активируемых протонами, ионами калия, простагландинами, гистамином, серотонином, пуринами, кининами и т.д. (Woolf C.J., Ma Q., 2007; Andreou A., 2008; Levy D. et al., 2018). Потенцируя эффекты друг друга, эти химические агенты не только непосредственно активируют, но и сенситизируют ноцицепторы к механическим раздражителям (Jakubowski M. et al., 2005), следствием чего является сдвиг перцепции стимулов с развитием интракраниальной аллодинии.

Кроме А δ - и С-проводников, в составе афферентных путей тройничного нерва имеются и высокоскоростные (порядка 100 м/сек) толстые миелинизированные А β -волокна, передающие тактильную и проприоцептивную информацию от всех иннервируемых структур (Sessle B.J., 2000; Lv X. et al., 2014; Nakamura M., Jang I.S., 2018). Относительно участия А β -проводников непосредственно в интракраниальной иннервации мнения авторов расходятся. Большинство говорит о почти эксклюзивном «снабжении» мозговых оболочек и их сосудов только А δ - и С-афферентами (Bartsch T., Goadsby P.J., 2003; Bolton S. et al., 2005; Andreou A., 2008; Messlinger K., 2009). Однако в некоторых работах приводятся данные морфологических исследований на крысах, свидетельствующие о наличии в составе иннервирующих ТМО афферентов значительного количества толстых миелинизированных волокон диаметром более 5 мкм (Strassman A.M. et al., 2004; Strassman A.M., Levy D., 2006).

Роль нейрососудистых механизмов в патогенезе мигрени

Первичные афферентные А δ - и С-волокна обладают эфферентной, или эффекторной, функцией, т.е. способностью секретировать в иннервируемую ткань различные биологически активные вещества. В цитоплазме периферических и центральных отростков нейронов тройничного ганглия, выступающих связующим звеном между менингеальными сосудами и нейронами сенсорного ядерного комплекса, содержится ряд химических субстанций, обладающих вазодилатирующими, провоспалительными, аллогенными и нейромедиаторными свойствами. К их числу относятся пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), субстанция Р (SP), нейрокинин А (НКА), активирующий аденилатциклазу гипофизарный полипептид (РАСАР), вазоинтестинальный пептид (VIP), монооксид азота (NO), глутамат и пр. (Edvinsson L. et al., 2012; Malhotra R., 2016; Hoffmann J. et al., 2017; Levy D. et al., 2018; Goto T. et al., 2017; Messlinger K., Russo A.F., 2018).

Экзоцитоз CGRP и других медиаторов из периферических сенсорных терминалей тройничного нерва вследствие их антидромной активации приводит к расширению и повышению проницаемости сосудов мозговых оболочек, пропотеванию плазменных белков и дегрануляции менингеальных мастоцитов с выделением дополнительного количества провоспалительных веществ. Таким образом, при условии отсутствия инфекционного фактора можно говорить о развитии асептического нейрогенного воспаления сосудов и перивазальных участков ТМО, что будет способствовать ортодромной стимуляции тригеминальных афферентов, т.е. являться источником болевых ощущений и причиной развития приступа ГБ. Описанный механизм считается одним из ключевых звеньев патогенеза мигрени и ставится во главу угла тригемино-вазкулярной теории этого заболевания (Moskowitz M.A., 1990; Geppetti P. et al., 2012; Pietrobon D., Moskowitz M.A., 2013; Malhotra R., 2016).

Вопрос о том, что же именно и каким конкретно образом приводит к первичной антидромной стимуляции сенсорных окончаний тройничного нерва, остается открытым и является предметом постоянных дискуссий (Edvinsson L. et al., 2012; Levy D., 2012; Goadsby P.J. et al., 2017). Более того, тригемино-вазкулярная теория в своем «первозданном» виде постоянно подвергается критике и существенным пересмотрам в свете новых экспериментально-клинических наблюдений. Так, ставится под сомнение важность, а иногда и само наличие асептического нейрогенного менингovasкулита; во всяком случае, если этот процесс и развивается, он едва ли является необходимым с точки зрения формирования мигренозного приступа (Goadsby P.J. et al., 2017). Также высказываются предположения, что расширение менингеальных и мозговых сосудов не является обязательным и постоянным звеном патогенеза мигрени, равно как вазоконстрикция не служит необходимым компонентом успешной терапии её приступа (Jacobs B., Dussor G., 2016). Если церебральная вазодилатация и наблюдается во

время атаки мигрени, то она нередко рассматривается всего лишь как эпифеномен активации тригемино-парасимпатического рефлекса (Akerman S. et al., 2017; Goadsby P.J. et al., 2017), о котором будет рассказано позже.

Несмотря на конфликтные данные и неопределенность относительно роли асептического стерильного менингovasкулита и вазодилатации, большинство авторов по-прежнему сходятся в том, что именно сосуды мозговых оболочек, включая дуральные синусы, а также крупные церебральные и экстракраниальные артерии являются основным источником боли при мигрени, хотя само понятие «основной источник боли», как правило, не раскрывается (Noseda R., Burstein R., 2013; Pietrobon D., Moskowitz M.A., 2013; Akerman S. et al., 2017; Goadsby P.J. et al., 2017; Venemei S. et al., 2017). По всей видимости, сосуды могут играть значимую роль в патофизиологии мигрени и без изменения своего диаметра и/или проницаемости, т.е. некий периферический нейро-вазкулярный конфликт не обязательно должен сопровождаться явными морфологическими изменениями, будь то развитие воспаления или вазодилатация. Предполагается, что клеточные элементы сосудистой стенки способны непосредственно участвовать в инициации и прогрессии мигренозной атаки, способствуя активации тройничных афферентов за счет высвобождения собственных цитокинов (Jacobs V., Dussor G., 2016).

Стволовые сенсорные ядра тройничного нерва

Первичной и главной центральной проекцией тройничных афферентов является сенсорный ядерный комплекс *n. trigeminus*. После входа в ствол мозга чувствительный корешок тройничного нерва разделяется на восходящий и нисходящий пучки, причем в состав последнего попадают преимущественно проводники болевой информации. Волокна короткого восходящего пучка образуют синапсы с нейронами главного (мостового) ядра тройничного нерва. Проводники нисходящего пучка, формируя спинальный тройничный тракт, следуют параллельно спинномозговому ядру и оканчиваются на составляющих его клетках, нередко именуемых «тригемино-вазкулярными нейронами второго порядка» (Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., 1994; Sessle B.J., 2000; Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Noseda R., Burstein R., 2013; Akerman S. et al., 2017; Goadsby P.J. et al., 2017; Vila-Pueyo M. et al., 2018). Роль медиаторов и модуляторов нейротрансмиссии в передаче ноцицептивного сигнала стволовым нейронам второго порядка в первом синапсе тригемино-вазкулярного пути играют высвобождающиеся из окончаний аксонов клеток Гассерова узла CGRP, NO, глутамат и, возможно, SP (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Goadsby P.J. et al., 2017; Akerman S. et al., 2017).

Спинальное ядро тройничного нерва (СЯТН) является основным коммуникационным центром проводящего пути болевой и температурной чувствительности (Гайворонский И.В., 2001) и играет важную роль в передаче ноцицептивной информации не только от мозговых

оболочек, но и от тканей лица, роговицы глаза, полости рта и зубов, слизистой носа, черепных пазух и т.д. (Messlinger K., Burstein R., 2000; Sessle B.J., 2000, 2002; Woda A., 2003). Нейроны СЯТН посылают свои билатеральные проекции к главному (мостовому) и мезенцефалическому ядрам тройничного комплекса (Furuta T. et al., 2008; Nosedá R. et al., 2008; Wang N., May P.J., 2008), являющимся, соответственно, коммуникационными центрами проводящих путей преимущественно тактильной и проприоцептивной чувствительности от тканей головы (Гайворонский И.В., 2001). Мезенцефалическое ядро рассматривается как гомологичная тройничному ганглию структура, представляющая собой скопление не вторичных, а первичных сенсорных нейронов (Андреева Н.Г., 2005; Sessle B.J., 2000; Lazarov N.E., 2007; Wang N., May P.J., 2008).

Анатомически в СЯТН выделяют три подъядра (Sessle B.J., 2000; Bolton S. et al., 2005; Edvinsson L., 2011), располагающихся в rostro-каудальном направлении в следующем порядке: оральное, интерполярное и каудальное, причем последнее по своим функциональным и морфологическим свойствам аналогично заднему рогу спинного мозга, и его даже называют «задний рог ствола», или «медуллярный задний рог» (Bereiter D.A. et al., 2000; Sessle B.J., 2002; Woda A., 2003). Между подъядрами существуют билатеральные связи, что доказано многочисленными иммуногистохимическими экспериментами (Voisin D.L. et al., 2002; Furuta T. et al., 2008; Nosedá R. et al., 2008). Установлено, что все три подъядра могут принимать участие в обработке болевой информации от краниофациального региона, дублируя и модулируя активность друг друга (Woda A., 2003; Guy N. et al., 2005; Furuta T. et al., 2008), хотя некоторые авторы указывают на преобладающую роль каудального подъядра (Sessle B.J., 2000, 2002).

Тригемино-цервикальный комплекс

Каудальное подъядро СЯТН простирается до уровня С3-С4, формируя весьма обширную зону перекрытия с ипсилатеральным задним рогом верхних шейных сегментов спинного мозга, что определяет морфологическую и функциональную общность этих структур и позволяет расценивать их как единое нейроанатомическое образование, получившее название «тригемино-цервикальный комплекс» (ТЦК) (Гайворонский И.В., 2001; Sessle B.J., 2000; Bartsch T., Goadsby P.J., 2003, 2005; Schurks M., Diener H.C., 2008; Vila-Pueyo M. et al., 2018). На нейронах ТЦК конвергируют соматические и висцеральные афференты всех подразделений тройничного нерва, а также чувствительные волокна передних (шейное сплетение) и задних ветвей верхних шейных спинномозговых нервов и, частично, блуждающего, лицевого и языкоглоточного нервов (Андреева Н.Г., 2005; Sessle B.J., 2000; Bohotin C. et al., 2003; Piovesan E.J. et al., 2003, 2007; Biondi D.M., 2005; Di Stani F. et al., 2007; Mørch C.D. et al., 2007). Конвергенция кожно-мышечно-висцерального центростремительного сенсорного потока от тканей головы, шеи и верхнего плечевого пояса на клетках тригемино-цервикального

комплекса является анатомо-физиологической основой формирования любых головных болей и объясняет не только локализацию, но и обширную иррадиацию боли во всем цервико-кранио-фациальном регионе (Piovesan E.J. et al., 2001; Biondi D.M., 2005; Schurks M., Diener H.C., 2008). По этой причине ТЦК можно считать важнейшим нейроанатомическим образованием ЦНС, участвующим в патогенезе головных болей (Bartsch T., Goadsby P.J., 2003, 2005; Busch V. et al., 2004; Goadsby P.J. et al., 2009; Messlinger K., 2009; Vila-Pueyo M. et al., 2018). В литературе термины «ТЦК», «СЯТН», «каудальное ядро тройничного нерва» и «задний рог уровня С1-С2» нередко используются как синонимичные понятия (Schurks M., Diener H.C., 2008; Messlinger K., 2009; Edvinsson L., 2011; Goadsby P.J. et al., 2017; Vila-Pueyo M. et al., 2018).

В ТЦК, как и в заднем роге спинного мозга, цитоархитектонически выделяют пять, а по некоторым данным шесть (Yamamura H. et al., 1999; Sessle B.J., 2000; Bartsch T., Goadsby P.J., 2002; 2003; Edvinsson L., 2011; Vila-Pueyo M. et al., 2018) нейронных слоев (пластин Рекседа). Для простоты изложения их можно разделить на поверхностные (пластины I и II – краевая зона и желатинозная субстанция соответственно) и глубокие (пластины III-V, или собственное ядро) (Burstein R. et al., 1998; Akerman S. et al., 2007; Andreou A.P., 2008). Составляющие их нейроны функционально гетерогенны и по своим нейрофизиологическим характеристикам могут быть разделены на три основные группы (Vila-Pueyo M. et al., 2018).

Первая состоит из молчащих в покое клеток, локализованных преимущественно в поверхностных и V пластинах и активируемых исключительно болевыми стимулами или раздражением А δ - и С-волокон. Это так называемые специфические ноцицептивные, или высокопороговые нейроны (Malick A. et al., 2000). Одновременное ноцицептивное раздражение А δ - и С-афферентов может вызвать у этих клеток классический двухфазный ответ с ранним коротколатентным (А δ -вход) и поздним длиннолатентным (С-компонент) паттернами спайковой активности (Burstein R. et al., 1998; Bartsch T., Goadsby P.J., 2002).

Вторую группу составляют низкопороговые нейроны, отвечающие только на безвредные стимулы, например, тактильное раздражение рецептивных полей. Встречаются они, как правило, в глубоких слоях и получают моносинаптические входы А β -волокон (Burstein R. et al., 1998; Sessle B.J., 2000; Andreou A.P., 2008).

Третья популяция включает клетки, отвечающие как на болевые, так и на неповреждающие воздействия (Sessle B.J., 2000). Это «мультирецептивные» нейроны широкого динамического диапазона, которые локализуются во всех (преимущественно глубоких) слоях ТЦК и играют ведущую роль в дискриминативном анализе тройничных сенсорных стимулов (Malick A. et al., 2000; Bartsch T., Goadsby P.J., 2002). Эти клетки также могут реагировать на одновременное раздражение А δ - и С-входов двумя фазами ответов (Bolton S. et al., 2005; Akerman S. et al., 2007). Именно нейроны широкого диапазона получают преобладающее

количество конвергентных входов от экстра- и интракраниальных структур, что, собственно, и лежит в основе возникновения ГБ определенной локализации. Для нейронов этой группы также свойственен феномен «взвинчивания» (wind-up). Клиническим коррелятом этого феномена является частотно-зависимая временная суммация ноцицептивного раздражения, сопровождающаяся ростом болевой перцепции (Coste J. et al., 2008). Интересно, что эффект «взвинчивания» тройничных мультирецептивных нейронов провоцируется стимуляцией только экстракраниальных рецептивных полей и не развивается при раздражении ТМО (Bolton S. et al., 2005). Поскольку wind-up сопровождается ростом возбудимости нейронов, он иногда рассматривается как одна из возможных причин развития центральной сенситизации (Bolton S. et al., 2005; Coste J. et al., 2008), о чем подробнее будет рассказано ниже.

Описанные группы клеток находятся под контролем желатинозной субстанции, которую составляет популяция интеронейронов, необходимых для обработки сенсорной информации на сегментарном уровне (Sessle B.J., 2000). Помимо возбуждающих глутаматергических интеронейронов, желатинозная субстанция содержит сеть тормозных ГАМК-, глицин- и энкефалинергических вставочных клеток, модулирующих афферентные входы в ТЦК как пре-, так и постсинаптическими механизмами (Sessle B.J., 2000; Furuta T. et al., 2008). Нарушение баланса тормозных и возбуждающих влияний в пользу последних может приводить к повышению возбудимости высокопороговых и мультирецептивных нейронов ТЦК, развитию их сенситизации и «прорыву» ноцицептивного потока в вышележащие структуры ЦНС.

Тригемино-солитарные связи

Клетки СЯТН образуют многочисленные билатеральные связи с нейронами чувствительного ядра одиночного тракта (ЯОТ), являющегося общим для блуждающего, лицевого и языкоглоточного нервов (Гайворонский И.В., 2001; Zerari-Mailly F. et al., 2005; Nosedá R. et al., 2008). Указанные нервы осуществляют смешанную сенсо-моторную и парасимпатическую иннервацию различных тканей головы и играют заметную роль в развитии ГБ и обеспечении сопутствующей вегетативной симптоматики за счет формирования сомато-висцеральных рефлексов, в том числе и с вовлечением органов сравнительно отдаленных регионов, например желудочно-кишечного тракта и сердца. ЯОТ имеет висцеротопическую организацию и получает вкусовые, гастроинтестинальные, кардиоваскулярные и респираторные афференты, являясь для них первой релейной инстанцией в передаче висцеросенсорной информации ко всем центральным автономным регионам (Benarroch E.E., 2006). В продолговатом мозге ЯОТ располагается дорсомедиально и параллельно СЯТН (Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., 1994), что облегчает участие всех подъядер последнего в формировании межъядерных отношений. Причем существуют как тригемино-солитарные, так и солитарно-тройничные пути, т.е. эта связь является обоюдной с образованием так называемой

«тригемино-солитарно-тройничной петли» (Zerari-Mailly F. et al., 2005). Кроме этого, некоторая часть афферентных волокон тройничного нерва изначально оканчивается непосредственно на нейронах ЯОТ (Panneton W.M. et al., 2000; Sessle B.J., 2000; Zhang L.L., Ashwell K.W., 2001).

Таким образом, спинальное и солитарное ядра получают прямые афферентные реципрокные проекции V, VII, IX и X пары черепных нервов и, кроме этого, имеют мощные межъядерные связи. С функциональной точки зрения, эти ядра в совокупности с веществом заднего рога верхних шейных спинальных сегментов представляют собой единый нейросенсорный аппарат – тригемино-цервико-солитарный комплекс. Это образование является важнейшей сегментарной релейной инстанцией, где конвергируют и взаимодействуют друг с другом практически все сомато-висцеральные афферентные потоки от экстра- и интракраниальных структур и верхней части туловища, что подтверждается данными нейрофизиологических и нейроанатомических исследований, а также клиническими наблюдениями (Sessle B.J., 2000).

Интракраниальная вегетативная иннервация и ее значение в патогенезе головных болей

Помимо сенсорных окончаний тройничного нерва, мозговые оболочки получают проекции вегетативной нервной системы, которые идут в составе ветвей тройничного нерва и в большинстве своем следуют по ходу менингеальных сосудов (Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., 1994; Lv X. et al., 2014; Edvinsson L. et al., 2012; Vila-Pueyo M. et al., 2018). Парасимпатическая иннервация сосудов ТМО осуществляется ветвями лицевого (большой каменистый нерв) и языкоглоточного (малый каменистый нерв) нервов. Большой каменистый нерв, тела преганглионарных нейронов которого лежат в верхнем слюноотделительном и слезном ядрах, а аксоны постганглионарных клеток, тела которых находятся в крылонебном узле, контактируют непосредственно с менингеальными сосудами, иннервирует также слезную железу и железы слизистой оболочки полостей рта и носа. Малый каменистый нерв, тела преганглионарных нейронов которого локализованы в нижнем слюноотделительном ядре, а волокна постганглионарных нейронов, тела которых лежат в ушном узле, образуют синапсы со стенкой сосудов мозговых оболочек, также иннервирует околоушную слюнную железу (Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., 1994; Гайворонский И.В., 2001, Messlinger K., 2009; Edvinsson L. et al., 2012; Vila-Pueyo M. et al., 2018).

Все анатомические образования, находящиеся под парасимпатическим контролем лицевого и языкоглоточного нервов, получают чувствительные волокна ветвей тройничного нерва, что предопределяет тесное взаимодействие сенсорной и автономной систем, имеющее чрезвычайно важное значение в патогенезе первичных цефалгий как для инициации и/или потенцирования болевого приступа, так и для развития вегетативных реакций. Причем

морфологическим субстратом такого взаимодействия являются не столько общие участки иннервации, сколько прямые и опосредованные ЯОТ связи между парасимпатическими ядрами и СЯТН, замыкающие дугу тригемино-парасимпатических, в частности, тригемино-фациальных и тригемино-вагальных, рефлексов (Benarroch E.E., 2006; Goadsby P.J., Cohen A.S., 2008; Noseda R. et al., 2008; Vila-Pueyo M. et al., 2018).

Тригемино-фациальный автономный рефлекс заключается в активации парасимпатических влияний лицевого нерва в ответ на ноцицептивное раздражение тройничных афферентов (Gottselig R., Messlinger K., 2004; Leone M. et al., 2007; Goadsby P.J., Cohen A.S., 2008). Рефлекс существует в норме, однако при некоторых цефалгиях он в различной степени усилен вследствие возможного центрального дезингибирования (Goadsby P.J. et al., 2001; Gupta R., Bhatia M.S., 2007; Holle D. et al., 2009). При этом на фоне преобладания парасимпатического тонуса происходит угнетение местных симпатических влияний (Leone M. et al., 2007; Leroux E., Ducros A., 2008). Характерными клиническими проявлениями тригемино-фациального рефлекса во время ГБ являются краниальные автономные симптомы – миоз, птоз, лакримация, инъекция склер, заложенность носа, риноррея и периорбитальный отек, наиболее ярко выраженные при ТАЦ (Boes C.J., Dodick D.W., 2002; May A., 2005; Goadsby P.J., Cohen A.S., 2008) и сильных приступах мигрени (Silberstein S.D., 2004; Gupta R., Bhatia M.S., 2007; Leroux E., Ducros A., 2008).

Известно, что ноцицептивная стимуляция менингеальных окончаний тройничного нерва сопровождается увеличением экспрессии c-fos белков в нейронах верхнего слюноотделительного ядра (Knight Y.E. et al., 2005). В свою очередь, фоновая активность нейронов тройничного ганглия прямо пропорционально зависит от частоты разрядов клеток этого образования (Volay H. et al., 2002). Электрическая стимуляция верхнего слюноотделительного ядра сопровождается увеличением спайковой активности нейронов ТЦК (Akerman S. et al., 2009, 2012). С помощью гистохимических методов доказано существование прямых проекций из каудального подъядра СЯТН в верхнее слюноотделительное ядро (Noseda R. et al., 2008). Результаты этих исследований в совокупности с клиническими наблюдениями свидетельствуют о том, что получающие менингеальные ноцицептивные импульсы нейроны каудального подъядра могут запускать парасимпатический поток из верхнего слюноотделительного ядра, который, в свою очередь, может индуцировать развитие дилатации и/или асептического воспаления сосудов ТМО, что дополнительно активирует и/или сенситизирует менингеальные ноцицепторы (Schurks M., Diener H.C., 2008; Vila-Pueyo M. et al., 2018). Следствием этого может быть прогрессивное увеличение парасимпатической медиации, что нередко наблюдается во время приступа некоторых ГБ. Это подтверждается, в частности, тем, что блокада крылонебного ганглия может частично или полностью купировать приступ

мигрени (Yarnitsky D. et al., 2003). В то же время первичная парасимпатикотония может выступать в качестве самостоятельного триггера атаки ГБ, вызывая цереброваскулярные изменения, сопровождающиеся активацией и сенситизацией окончаний тройничных афферентов (Burstein R., Jakubowski M., 2005; Goadsby P.J., 2005).

При участии ЯОТ нейроны СЯТН могут модулировать активность преганглионарных клеток нижнего слюноотделительного ядра и дорсального ядра блуждающего нерва (Zerangi-Mailly F. et al., 2005), причем с последним имеются также прямые и опосредованные ретикулярной формацией или паратригеминальными ядрами связи (Schaller B., 2004; Bauer D.F. et al., 2005). Нейрофизиологическим подтверждением этих проекций является тригемино-вагальный рефлекс, суть которого заключается в нарушении работы сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта с развитием брадикардии, гипотензии, апноэ и гипермоторики желудка при болевой стимуляции сенсорных волокон тройничного нерва (Агальцов М.В. и др., 2005; Panneton W.M. et al., 2000). Перечисленные симптомы в сочетании с другими вегетативными расстройствами, такими как гипергидроз, полиурия, озноб, учащенный стул, рвота, боли в животе и т.д., нередко сопутствуют головной боли, например при сильном мигренозном приступе.

Симпатическая иннервация сосудов мозговых оболочек осуществляется ветвями наружного и внутреннего сонных и позвоночного сплетений, сформированных по ходу одноименных артерий из постганглионарных волокон нейронов, тела которых находятся в верхнем шейном и звездчатом ганглиях (Edvinsson L., Uddman R., 2005; Edvinsson L. et al., 2012). Указанные нейроны получают преганглионарные проекции клеток боковых рогов восьмого шейного и шести верхних грудных сегментов спинного мозга. Симпатические терминалы сонных сплетений иннервируют также сосуды мозга, слизистых оболочек полостей рта и носа, конъюнктивы, мягких тканей головы, экзокринные железы и мышцы глаза. Кроме того, вместе с ветвями позвоночного сплетения они участвуют в симпатической иннервации сердца, щитовидной железы и некоторых органов переднего средостения и дают многочисленные коллатерали к черепным и всем шейным спинномозговым нервам (Гайворонский И.В., 2001).

Плотность симпатической иннервации менингеальных сосудов выше, чем парасимпатической, однако последняя превалирует с точки зрения функциональной значимости в механизмах развития первичных ГБ (Messlinger K., 2009). Угнетение местной симпатической медиации может вносить вклад в формирование краниальных вегетативных симптомов при ТАЦ (Leone M. et al., 2007; Leroux E., Ducros A., 2008). Есть экспериментальные данные, что разрушение верхнего шейного ганглия оказывает выраженное трофическое действие на менингеальные тучные клетки и сопровождается ростом их количества, гиперплазией и

долговременным усилением дегранулирующей активности с увеличением содержания серотонина и гистамина в мозговых оболочках (Bergerot A. et al., 2000; Levy D., 2009). Известно, что такие изменения могут являться предрасполагающим фоном для развития асептического воспаления менингеальных сосудов и, соответственно, инициации приступа ГБ (Burstein R. et al., 1998; Levy D., 2012; Malhotra R., 2016). Этим наблюдениям противоречит описание клинического случая, при котором удаление звездчатого узла у пациента с хронической пароксизмальной гемикранией привело к длительной ремиссии заболевания. Авторы также отмечают, что блокада симпатического нерва смесью бупивакаина и метилпреднизолона может купировать атаку КГБ (Albertyn J. et al., 2004).

Основные положения этого раздела ранее были изложены в работе «Сегментарные анатомические структуры ствола мозга, участвующие в механизмах формирования головной боли» (Соколов А.Ю., Игнатов Ю.Д. // Медицинский академический журнал. 2010. Т.10, №2. С. 17-31).

1.4.2 Анатомо-физиологическая характеристика супрасегментарных структур, вовлеченных в патогенез головных болей

В механизмы формирования цефалгий вовлечен ряд надсегментарных структур, в частности, таламус, гипоталамус и центры антиноцицептивной системы. С одной стороны, эти образования выступают в роли высших релейных инстанций, обеспечивая анализ, сортировку, модулирование и последующее распределение сенсорной информации как по другим супраспинальным пунктам, так и непосредственно в кору. С другой стороны, все они так или иначе вносят вклад в формирование завершенной клинической картины ГБ, т.е. полного симптомокомплекса сопутствующих внекраниальных нарушений, что является следствием изменения их функциональной активности входящим ноцицептивным потоком (Соколов А.Ю., Игнатов Ю.Д., 2010б).

Таламус

Основной надсегментарной структурой, получающей афферентацию от цервико-кранио-фациального региона, является таламус. Чувствительная информация от СЯТН поступает в таламус по нескольким путям как напрямую, так и через ретикулярную формацию (Sessle B.J., 2000; Nosedá R. et al., 2008; Edvinsson L., 2011; Nosedá R., Burstein R., 2013; Vila-Pueyo M. et al., 2018). Однако наибольшее значение имеет тригемино-таламический тракт (тройничная петля или квинто-таламический путь), по которому проводятся все виды общей чувствительности от тканей головы. Тракт формируют аксоны нейронов СЯТН, которые в подавляющем большинстве переходят на противоположную сторону и образуют синаптические контакты с

клетками ядер соматосенсорного комплекса таламуса (Гайворонский И.В., 2001; Shields K.G., Goadsby P.J., 2005). В составе тройничной петли проходят также аксоны клеток ЯОТ, проводящие висцероцептивную чувствительность от афферентов блуждающего, языкоглоточного и лицевого нервов (Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., 1994; Гайворонский И.В., 2001).

У крыс, кошек и обезьян были идентифицированы прямые контралатеральные тригемино-таламические проекции в заднюю группу ядер, *nucleus submedius*, вентро-латеральный отдел, интраламинарный комплекс и *zona incerta*. Однако преобладающее их количество направляется в вентральное заднемедиальное ядро (ВЗМЯ), содержащее «тригемино-васкулярные нейроны третьего порядка» в цепи проведения чувствительной информации от ТМО (Craig A.D., 2003, 2004; Ikeda T. et al., 2003; De Chazeron I. et al., 2004; Noseda R. et al., 2008; Liu Y. et al., 2009; Edvinsson L., 2011; Goadsby P.J. et al., 2017; Akerman S. et al., 2017). Нейроанатомические данные подтверждаются результатами нейрофизиологических исследований, демонстрирующих, что тригемино-васкулярная ноцицептивная стимуляция активирует, прежде всего, нейроны ВЗМЯ. Было показано, что электрическое и химическое раздражение ТМО у крыс и кошек сопровождается увеличением метаболической активности и частоты спайков нейронов ВЗМЯ, имеющих кожные рецептивные поля в контралатеральном краниофациальном регионе (Shields K.G. et al., 2003; Shields K.G., Goadsby P.J., 2004, 2005, 2006; Andreou A., 2008). У кошек электрическая стимуляция ВЗМЯ, *nucleus submedius* и вентрального заднего ядра вызывала антидромную реакцию нейронов ТЦК, отвечающих на механическое раздражение окологлазничной области, носа и вибриссной подушки (Craig A.D., Dostrovsky J.O., 2001).

У добровольцев с помощью ПЭТ удалось зарегистрировать повышение активности ВЗМЯ после повреждающей термической стимуляции лица (Da Silva A.F. et al., 2002), а также во время приступа мигрени и КГБ (May A. et al., 1998; Bahra A. et al., 2001; Matharu M.S. et al., 2004; Afridi S.K., Goadsby P.J., 2006). Есть данные о том, что у пациентов с рефрактерными к фармакотерапии краниофациальными болями электрическая стимуляция этого ядра с помощью имплантированных электродов сопровождается достоверным клиническим улучшением (Green A.L. et al., 2006), что согласуется с наблюдениями других авторов, отмечавших обезболивающий эффект при стимуляции различных таламических ядер (Jones E.G., 2002).

Аксоны нейронов задних рогов верхних шейных сегментов спинного мозга, получающих сенсорную информацию от тканей затылочной области, шеи и плечевого пояса, в составе единого спинно-таламического тракта (спинальный лемниск), проводящего болевую, тактильную и температурную чувствительности, достигают контралатерального вентрального заднелатерального, а по некоторым данным (Андреева Н.Г., 2005) – заднемедиального ядра таламуса и заканчиваются синапсами на его клетках (Гайворонский И.В., 2001).

В целом роль таламуса в патогенезе ГБ не является нозоспецифической и заключается в соматотопической оценке, необходимой фильтрации и последующей трансляции болевой информации в другие субкортикальные образования и кору. Эта функция таламических нейронов находится под полимедиаторным модулирующим влиянием структур эндогенной антиноцицептивной системы, гипоталамуса и коры (Andreou A., 2008; Nosedo R. et al., 2014, 2017). Однако, являясь высшим центром контроля мультисенсорной сомато-висцеральной конвергенции, таламус, благодаря своим внутренним межъядерным связям, участвует в формировании ассоциированных симптомов ГБ, таких как фото- и фонофобии, нарушений вкуса и обоняния, экстрацефалической тактильной и температурной аллодинии, в основе которых лежит уменьшение порога соответствующих видов чувствительности (Landy S. et al., 2004; Shields K.G., Goadsby P.J., 2005; Schurks M., Diener H.-C., 2008; Goadsby P.J. et al., 2017; Nosedo R. et al., 2018). Кроме этого, таламус может выступать в качестве боль-модулирующей структуры, хотя эта функция едва ли является первостепенной (Jones E.G., 2002; Green A.L. et al., 2006).

Гипоталамус

Важнейшей надсегментарной структурой, участвующей в патогенезе ГБ, является гипоталамус, играющий центральную роль в интеграции вегетативных, эндокринных и поведенческих реакций (May A., Goadsby P.J., 2001; Андреева Н.Г., 2005; Benarroch E.E., 2006; Aszalos Z., 2007; Leone M., Bussone G., 2009). Гипоталамус также вовлечен в центральный процессинг ноцицепции и служит областью интеграции входящего сомато-висцерального болевого потока и эфферентных автономных влияний. Это возможно благодаря его многочисленным двусторонним связям с таламусом, околородопроводным (центральным) серым веществом (PAG), парабрахияльными ядрами, ретикулярной формацией, лимбической системой и вегетативными преганглионарными нейронами (Андреева Н.Г., 2005; Burstein R., Jakubowski M., 2005; Goadsby P.J., 2005; Benarroch E.E., 2006; May A. et al., 2006; Montagna P., 2006; Cortelli P., Pierangeli G., 2007).

В исследованиях на животных было доказано, что различные ядра гипоталамуса получают как прямые, так и опосредованные таламусом ЯОТ, ретикулярной формацией или парабрахияльными ядрами проекции нейронов ТЦК, получающих сенсорную информацию от краниофациального региона, включая мозговые оболочки (Malick A., Burstein R., 1998; Malick A. et al., 2000; Ikeda T. et al., 2003; Benarroch E.E., 2006; Nosedo R. et al., 2008). У крыс менингеальная химическая стимуляция с помощью смеси провоспалительных веществ сопровождается увеличением c-fos-экспрессии в вентромедиальном, дорсомедиальном и паравентрикулярном гипоталамических ядрах (Malick A. et al., 2001). У кошек электрическая стимуляция верхнего сагиттального синуса приводила к увеличению c-fos-позитивных клеток в

супраоптическом и заднем ядрах гипоталамуса (Benjamin L. et al., 2004; Holland P.R. et al., 2005b). В свою очередь аксоны нейронов различных ядер гипоталамуса проецируются непосредственно в СЯТН (Abdallah K. et al., 2013; Robert C. et al., 2013) и заднюю группу ядер таламуса (Kagan R. et al., 2013), что предопределяет возможность прямого модулирующего влияния. Так, в опытах на крысах электрическое раздражение различных гипоталамических областей антидромно вызывало увеличение спайковой активности нейронов ТЦК, отвечающих также на стимуляцию ТМО и кожи передней поверхности морды, нижней челюсти и шеи (Malick A. et al., 2000).

С помощью ПЭТ зарегистрировано увеличение активности преимущественно задней гипоталамической области при мигрени (Géraud G. et al., 2005; Denuelle M. et al., 2004, 2007; Alstadhaug K.B., 2009), КГБ (Sprenger T. et al., 2004; Da Silva A.F. et al., 2007; Leone M. et al., 2007; Leroux E., Ducros A., 2008; Holle D. et al., 2009), пароксизмальной гемикрании (Matharu M.S., Goadsby P.J., 2005; Matharu M.S. et al., 2004, 2006) и SUNCT-синдроме (May A. et al., 1999; Cohen A.S., 2007). В клинике стимуляция этого региона гипоталамуса с помощью имплантированных электродов успешно используется для лечения устойчивых к фармакотерапии форм КГБ (Franzini A. et al., 2003; Leone M. et al., 2004, 2006; Bartsch T. et al., 2007, 2008; Starr P.A. et al., 2007; Sillay K.A. et al., 2009) и SUNCT-синдрома (Leone M. et al., 2005; Lyons M.K. et al., 2009).

Известно, что задний гипоталамус содержит несколько нейрохимически различных клеточных групп, и что активация глутаматных, мускариновых или нейропептид-У рецепторов, равно как и блокада ГАМК-А рецепторов этой области, вызывает усиление симпатической медиации, защитно-избегательное поведение и обезболивание, т.е. совокупность важных в контексте комплексного антицефалгического действия эффектов (Benarroch E.E., 2006). Поэтому можно предположить, что электрическое раздражение этой области избирательно модулирует активность обозначенных нейрохимических систем, повышая тем самым резистентность организма к ГБ. Кроме этого, доказано участие ядер заднего гипоталамуса в контроле за ноцицептивным потоком непосредственно в тригемино-вазкулярной системе с помощью орексинергических механизмов (Bartsch T. et al., 2004), играющих заметную роль в нейробиологии ГБ (Holland P., Goadsby P.J., 2007, 2009; Strother L.C. et al., 2018). Так, при внутривенном введении крысам орексин А, но не орексин В, посредством активации ОХ-1 рецепторов угнетал $A\delta$ -ответы клеток СЯТН на менингеальную электрическую стимуляцию (Holland P.R. et al., 2006). На модели нейрогенной дуральной вазодилатации орексин А, но не орексин В, уменьшал вызванную электрической стимуляцией ТМО дилатацию ветвей средней менингеальной артерии, причем этот эффект был опосредован ОХ-1 рецепторами и усиливался антагонистом CGRP-рецепторов CGRP8-37 (Holland P.R. et al., 2005). Эти данные позволяют

предположить, что гипоталамический нейропептид орексин А тормозит высвобождение CGRP из окончаний центральных и периферических отростков нейронов тройничного ганглия посредством активации пресинаптических OX-1 рецепторов (Holland P., Goadsby P.J., 2007, 2009).

Блокада соматостатиновых рецепторов с помощью циклосоматостатина в заднем гипоталамусе также сопровождалась эффектами угнетения нейрональной активности в ТЦК, что свидетельствует о возможных полинейрохимических модулирующих влияниях этой гипоталамической области на тройничный ноцицептивный трафик (Bartsch T. et al., 2005). Действительно, в заднем гипоталамусе находится ядро A11, являющееся основным источником нисходящих дофаминергических проекций к нейронам тройничного комплекса. Показано, что стимуляция этого ядра угнетает проведение на уровне СЯТН любой сенсорной информации от краниофациального региона посредством активации D-2-подобных рецепторов (Charbit A. et al., 2006, 2009b; Goadsby P.J. et al., 2009).

Функциональные последствия тригемино-гипоталамических связей разнообразны и зависят от вовлечения конкретной гипоталамической области, активность которой модулируется восходящим ноцицептивным потоком от нейронов ТЦК (Cortelli P., Pierangeli G., 2007). Например, участие латерального гипоталамуса, нейроны которого посредством секреции меланин-концентрирующего гормона и гипокретинов регулируют пищевое поведение и режим сон-бодрствование, может проявляться в потере аппетита, сонливости и раздражительности, что нередко сопутствует ГБ. Появление озноба при сильном приступе мигрени может быть опосредовано нарушениями работы клеток медиальной преоптической области, вовлеченной в терморегуляцию. Активация нейронов паравентрикулярного ядра будет сопровождаться увеличением секреции кортикотропин-рилизинг фактора с последующим повышением выработки стрессорных гормонов надпочечников, обеспечивающих совокупность компенсаторных защитно-приспособительных реакций организма в ответ на боль (Burstein R., Jakubowski M., 2005; Venaroch E.E., 2006; Nosedá R. et al., 2008; Robert C. et al., 2013). Существенные изменения суточной концентрации в плазме, ликворе и слюне пролактина, мелатонина, тестостерона, орексина А и кортизола, свидетельствующие о функциональных сбоях в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, были зарегистрированы у пациентов с хронической мигренью, ЛИГБ и КГБ (Peres M.F.P. et al., 2001; Leroux E., Ducros A., 2008; Patacchioli F.R. et al., 2005; Sarchielli P. et al., 2008).

Необходимо отметить, что наличие у гипоталамуса множественных эфферентных связей позволяет рассматривать его в качестве возможного генератора тригемино-вазкулярной активации и, соответственно, инициатора развития ГБ (Burstein R., Jakubowski M., 2005; Goadsby P.J., 2005; May A. et al., 2006; Leone M., Bussone G., 2009). В свою очередь, различные

области гипоталамуса могут изменять свою активность под влиянием разнообразных экзо- и эндогенных провоцирующих факторов, следствием чего будет не только запуск патогенетических механизмов цефалгий, но и проявление некоторых особенностей их симптоматики (Leistad R.V. et al., 2007; Alstadhaug K.B., 2009), включая развитие сенсорных и вегетативных нарушений (Kagan R. et al., 2013). Например, хронический стресс будет сопровождаться усилением функции паравентрикулярного ядра, нейроны которого проецируются в вегетативные автономные центры, в частности, верхнее слюноотделительное ядро (Robert C. et al., 2013), играющее важную роль в процессах формирования асептического менингеального васкулита при мигрени (Burstein R., Jakubowski M., 2005). Пищевая депривация и нарушения сна приведут к изменениям в работе латерального, вентромедиального, вентрального туберомамиллярного и A11/A13 ядер гипоталамуса, содержащих орексин-, холецистокинин-, гистамин- и дофаминергические нейроны соответственно, аксоны которых контактируют с клетками ТЦК и задней группы ядер таламуса, модулируя их активность (Holland P., Goadsby P.J., 2007, 2009; Goadsby P.J. et al., 2009; Kagan R. et al., 2013). «Пучковый» характер атак КГБ можно объяснить нарушениями циркадианной пейсмеккерной активности клеток супрахиазматического ядра, являющегося регулятором биологического суточного ритма, а выраженная автономная симптоматика при этой цефалгии является ярким подтверждением последующего вовлечения преганглионарных парасимпатических нейронов верхнего слюноотделительного ядра (May A., 2005; Benarroch E.E., 2006; Leone M. et al., 2007; Holland P.R., Goadsby P.J., 2009; Holle D. et al., 2009). Сезонная и суточная периодичность мигренозных обострений (Fox A.W., 2005; Alstadhaug K.B. et al., 2006, 2007, 2008), равно как и частая взаимосвязь первичных ГБ и сна (Della Marca G. et al., 2006; Montagna P., 2006; Caminero-Rodriguez A.B., Pareja J.A., 2008), также могут быть объяснены схожими гипоталамическими механизмами. Цикличность менструальной мигрени напрямую связана с колебаниями уровня половых гормонов, подконтрольных гипоталамо-гипофизарной системе (Loder E.W., 2006; Newman L.C., 2007).

Описанные схемы являются упрощением реальной ситуации, но они помогают оценить важность участия гипоталамуса в патогенезе цефалгий и дают основания позиционировать его как кандидата на роль центрального «генератора» ГБ, прежде всего КГБ (Fox A.W., 2005; Géraud G. et al., 2005; Goadsby P.J., 2005; Cortelli P., Pierangeli G., 2007; Hamada J., 2008; Leroux E., Ducros A., 2008; Alstadhaug K.B., 2009). Высказываются и противоположные предположения о том, что гипоталамус является структурой, ответственной за прекращение возникшего болевого приступа (Leone M., Bussone G., 2009). Учитывая вышеизложенные данные различных клинико-экспериментальных наблюдений (наличие связей со структурами антиноцицептивной системы, активация во время атаки ГБ задней доли и ее непосредственное участие в угнетении

тригемино-васкулярного ноцицептивного потока и нейрогенной вазодилатации, а также клиническая эффективность гипоталамической электростимуляции), подобные предположения кажутся вполне обоснованными.

Стволовые структуры эндогенной антиноцицептивной системы

Нейроны СЯТН проецируются в ряд стволовых структур (Андреева Н.Г., 2005; Gupta R., Bhatia M.S., 2007; Nosedá R. et al., 2008; Liu Y. et al., 2009), которые в свою очередь оказывают нисходящее модулирующее влияние на тригемино-васкулярную болевую трансмиссию (Millan M.J., 2002; Schurks M., Diener H.-C., 2008; Messlinger K., 2009; Vila-Pueyo M et al., 2018). Данные томографии свидетельствуют об активации некоторых образований ствола мозга, в частности, центрального серого вещества, ядер шва, голубого пятна и т.д., во время приступов первичных ГБ, в том числе мигрени (Bahra A. et al., 2001; Welch K.M. et al., 2001; Afridi S.K. et al., 2005a,б; Géraud G. et al., 2005).

Центральное серое вещество и ростральная вентро-медиальная область продолговатого мозга

Центральному (околотоводопроводному) серому веществу (PAG), особенно его вентро-латеральной части (vlPAG), отводится ведущая роль в патогенезе цефалгий как основной структуре, регулирующей работу всей антиноцицептивной системы и осуществляющей постоянный модулирующий контроль болевого проведения на сегментарном уровне (Welch K.M. et al., 2001; Millan M.J., 2002; Schurks M., Diener H.-C., 2008; Vila-Pueyo M. et al., 2018). В опытах на кошках (Knight Y.E., Goadsby P.J., 2001) и крысах (Иванов В.Е., 1998) электростимуляция PAG, вызывающая у животных аналгезию в поведенческих болевых тестах (Hoskin K.L. et al., 2001), сопровождалась подавлением ответов нейронов СЯТН, вызванных электрическим раздражением ТМО. PAG модулирует прохождение ноцицептивного сигнала на уровне СЯТН как напрямую, так и при посредничестве ростральной вентро-медиальной области продолговатого мозга (RVM) и ядер шва, с которыми у него существуют тесные двусторонние анатомические связи (Knight Y.E. et al., 2005; Fields H.L. et al., 2006; Benarroch E.E., 2006).

RVM служит промежуточным релейным пунктом на пути не прямых нисходящих проекций PAG в ТЦК (Morgan M.M. et al., 2008). Составляющие ее клетки, аксоны которых контактируют непосредственно с нейронами ТЦК, функционально неоднородны и могут как усиливать, так и ингибировать проведение болевого сигнала на сегментарном уровне, на основании чего их принято делить на так называемые клетки «включения» и «выключения» (ON- и OFF-клетки) соответственно (Gardell L.R. et al., 2003; Kincaid W. et al., 2006; Goncalves L. et al., 2007; Carlson J.D. et al., 2007). Эти группы нейронов функционируют в тесном взаимодействии друг с другом и между их противоположными влияниями в норме существует

динамическое равновесие. Еще одну популяцию нейронов RVM составляют «нейтральные» клетки, активация которых не сопровождается значимыми изменениями в сенсорной трансмиссии (Morgan M.M. et al., 2008; Vila-Pueyo M. et al., 2018).

Эфферентные нейроны PAG, волокна которых оканчиваются синапсами на телах описанных выше клеток, могут регулировать спинальный ноцицептивный поток путем изменения их активности (Cleary D.R. et al., 2007). Например, обезболивающий эффект PAG может быть обеспечен торможением ON-нейронов, активацией OFF-клеток или обоими механизмами (Tortoricí V., Morgan M.M., 2002). При этом каждая из субпопуляций нейронов RVM получает как глутамат-, так и ГАМК-ергические проекции из PAG, т.е. находится под его перекрестным ингибиторно-стимулирующим контролем, чем обеспечивается многоступенчатая регуляция болевого процессинга в ТЦК (Jeong Hyo-Jin et al., 2008).

Предполагается, что избыточная активация ON-клеток и/или угнетение OFF-нейронов могут лежать в основе формирования первичных цефалгий (Kincaid W. et al., 2006; Carlson J.D. et al., 2007; Xu M. et al., 2007). В экспериментах на крысах такое нарушение равновесия с последующим функциональным доминированием ON-нейронов было спровоцировано повреждением периферического нерва (Carlson J.D. et al., 2007) и химическим раздражением ТМО смесью провоспалительных медиаторов (Edelmayer R.M. et al., 2009). По всей видимости, усиление фоновой и вызванной активности нейронов каудального подъядра СЯТН после блокады агатоксином P/Q-кальциевых каналов в PAG (Knight Y.E. et al., 2002, 2003) также может быть следствием дисбаланса регулирующих влияний PAG в отношении RVM, проявляющегося дефицитом тормозного контроля спинального ноцицептивного процессинга со стороны последней. Впрочем, нельзя исключить и непосредственное угнетение тормозных нейронов PAG, дающих прямые проекции в ТЦК без посреднического участия RVM. Характерно, что почти у половины пациентов с семейной гемиплегической мигренью 1-го типа выявляется мутация гена *SACNA1A*, кодирующего альфа-1A субъединицу потенциал-зависимого P/Q-кальциевого канала, вследствие чего указанный протеин синтезируется с дефектом, что нарушает нормальную работу канала (Kors E.E. et al., 2001; van den Maagdenberg A.M. et al., 2007; Wessman M. et al., 2007; Montagna P., 2008). Если такое повреждение происходит в нейронах PAG, то его нейрофизиологическим отражением будет стойкое дезингибирование тройничного сенсорного потока и усиление восходящей болевой импульсации, а клиническим – манифестация и хронизация заболевания (Goadsby P.J., 2005).

Наличие подконтрольных PAG ON-клеток в RVM, как и вся схема реципрокного ауторегулирования в системе PAG – RVM – ТЦК, могут объяснить факты проноцицептивных эффектов PAG и связанных с ним структур (Suzuki R. et al., 2004; Benarroch E.E., 2006). Известно, что электростимуляция PAG у волонтеров вызывала мигренеподобную боль (Veloso F. et al.,

1998; Hoskin K.L. et al., 2001; Knight Y.E. et al., 2002; Afridi S.K. et al., 2005a), в то время как у некоторых пациентов с различными типами трудноизлечимых головных и лицевых болей данная процедура приводила к отчетливому улучшению их состояния (Green A.L. et al., 2006). Считается, что избыточная активация vIPAG определяет увеличение частоты возникновения приступов мигрени (Burstein R., Jakubowski M., 2005). Следовательно, несмотря на устоявшееся представление о PAG как об антиноцицептивной структуре, эффектами его активации могут быть как торможение, так и облегчение проведения болевого потока на сегментарном уровне, что зависит, видимо, от исходного функционального состояния тригемино-васкулярной системы (Hoskin K. L. et al., 2001; Porreca F. et al., 2002; Schurks M., Diener H.C., 2008).

В патогенезе цефалгий PAG вовлечено не только в нисходящую модуляцию сегментарного ноцицептивного трафика. Являясь местом конвергенции разномодальных сенсорных афферентов от нейронов тригемино-цервико-солитарного комплекса и имея обширные эфферентные связи с гипоталамусом, лимбической системой, ретикулярной формацией, базальными ядрами и корой (Андреева Н.Г., 2005), PAG, во-первых, представляет собой одно из промежуточных звеньев в передаче восходящего сенсорного потока и, во-вторых, инициирует автономные, соматомоторные и поведенческие реакции в ответ на боль (Hoskin K.L. et al., 2001; Keay K.A., Bandler R., 2001; Benarroch E.E., 2006).

Известно, что нейроны тригемино-цервико-солитарного комплекса проецируются преимущественно в vIPAG, получающую информацию главным образом от глубоких соматических тканей и висцеральных структур (Clement C.I. et al., 2000; Keay K.A., Bandler R., 2001; Knight Y.E., Goadsby P.J., 2001). Именно в этой зоне происходило селективное накопление c-fos белков при электрическом раздражении верхнего сагиттального синуса у кошек и приматов (Hoskin K.L. et al., 2001). Предполагается, что vIPAG опосредует пассивное комплексное реагирование организма на рецидивирующую неустранимую висцеральную боль, проявляющееся депрессией, малоподвижностью, поиском уединения, брадикардией и гипотензией (Bandler R. et al., 2000; Hoskin K.L. et al., 2001; Keay K.A., Bandler R., 2001; Benarroch E.E., 2006). Такая симптоматика весьма характерна для мигрени. По всей видимости, биологический смысл этих реакций – гипореактивное «пережидание» тяжелого для организма периода времени и облегчение восстановления после вероятного повреждения (Соколов А.Ю., Игнатов Ю.Д., 2010б).

Ядра шва и голубое пятно

Модулирующее влияние на тригемино-васкулярную систему оказывают нисходящие серотонин- и норадреналинергические проекции из ядер шва и голубого пятна соответственно (Millan M.J., 2002; Suzuki R. et al., 2004; Gupta R., Bhatia M.S., 2007; Hamada J., 2008; Schurks M., Diener H.-C., 2008). Аксоны нейронов указанных структур контактируют как с клетками ТЦК,

так и с сосудами ТМО и могут не только регулировать проведение сенсорной информации, но и влиять на интенсивность мозгового кровотока (Андреева Н.Г., 2005; Bradley S.R. et al., 2002; Edvinsson L., Krause D., 2002; Afridi S. K. et al., 2005a; Géraud G. et al., 2005; Goadsby P.J. et al., 2009). Возможное резкое сокращение менингеальных сосудов при повышенной активности нейронов голубого пятна и ядер шва может привести к инициации тригемино-васкулярного рефлекса, т.е. антидромной активации сенсорных окончаний тройничного нерва с высвобождением вазодилиатирующих агентов для компенсаторной нормализации сосудистого тонуса, например, CGRP, что можно рассматривать как начало асептического нейрогенного воспаления (Edvinsson L., Uddman R., 2005).

Данные ряда исследований позволяют считать участие большого и дорсального ядер шва важным компонентом антиноцицептивного контроля проведения боли в тригемино-васкулярной системе (Mason P., 2001, 2005; Vila-Pueyo M. et al., 2018). Следует заметить, что входящее в состав RVM большое ядро шва (Tillu D.V. et al., 2008) нередко рассматривается как относительно самостоятельная структура и потому изучается отдельно. Действительно, есть данные, что серотонинергические нейроны большого ядра шва составляют отдельную популяцию и не относятся к описанным выше ON- и OFF-клеткам (Gao K., Mason P., 2000; Mason P., 2001, 2005; Zhang L. et al., 2006; Morgan M.M. et al., 2008). Высказывалось предположение, что серотонинергическими могут быть «нейтральные» клетки RVM (Winkler C.W. et al., 2006; Morgan M.M. et al., 2008).

Показано, что функциональное выключение большого ядра шва лидокаином приводило к увеличению фоновой и вызванной электрическим раздражением верхнего сагиттального синуса активности нейронов СЯТН и потенцировало усиливающее влияние на нее распространяющейся корковой депрессии (РКД) – одного из триггеров тригемино-васкулярной активации (Иванов В.Е., 1998; Zhang X. et al., 2010, 2011). Стимуляция этого ядра ингибировала ответы нейронов ТЦК на механическое раздражение кожи морды (Sessle B.J., 2000), а также на электрическую и механическую менингеальную стимуляцию, причем последний эффект отменялся ионофорезом 5-НТ1В/1D-антагониста GR127935 в каудальное подъядро СЯТН или прохождением волны РКД (Lambert G.A. et al., 2008). Микроинъекция наратриптана в большое ядро шва сопровождалась угнетением ответов нейронов ТЦК, вызванных электрическим раздражением верхнего сагиттального синуса, что совпадает с результатом введения этого препарата в vIPAG (Bartsch T. et al., 2004). Ядра шва получают прямые афференты из PAG (Андреева Н.Г., 2005) и находятся под его контролем (Venarogoch E.E., 2006). Так, сочетанное раздражение PAG и верхнего сагиттального синуса сопровождалось уменьшением fos-реактивности в ТЦК и ее увеличением в ипсилатеральном большом ядре шва (Knight Y.E. et al., 2005).

Меньше известно об участии голубого пятна (группа A6), содержащего почти половину норадренергических элементов мозга, в регуляции тройничного ноцицептивного процессинга (Messlinger K., Burstein R., 2000; Андреева Н.Г., 2005; Messlinger K., 2009). Вероятно, что посредством аксонов, идущих в составе нисходящего церулео-спинального тракта и контактирующих с клетками задних рогов, нейроны этого образования оказывают модулирующее влияние на проведение боли в ТЦК, аналогичное их эффектам в нижележащих сегментах спинного мозга (Vila-Pueyo M. et al., 2018). Было показано, что раздражение голубого пятна у кошек тормозит вызванные интракраниальной стимуляцией тройничного нерва ответы нейронов орального подъядра СЯТН, причем этот эффект реализуется через активацию бета-, но не альфа-адренорецепторов (Sasa M. et al., 1986). Кроме этого, стимуляция голубого пятна сопровождается повышением концентрации норадреналина в ипсилатеральном вентробазальном ядерном комплексе таламуса, получающим плотные церулео-таламические проекции. Указанный медиатор может вызывать как возбуждение, так и торможение спайковой активности сенсорных нейронов таламуса, однако блокада бета-1-рецепторов приводит к угнетению ответов клеток ВЗМЯ, вызванных ионофорезом глутамата или раздражением верхнего сагиттального синуса (Shields K.G., Goadsby P.J., 2005). Благодаря нейрональным связям с гипоталамусом, голубое пятно играет ключевую роль в регуляции цикла сон-бодрствование, нарушение которого может быть одним из триггеров развития мигренозного приступа (Vila-Pueyo M. et al., 2018).

Таким образом, PAG, RVM, ядра шва и голубое пятно являются основными компонентами нисходящей системы ствола мозга, модулирующей тригемино-вазкулярный ноцицептивный поток (Millan M.J., 2002; Vila-Pueyo M. et al., 2018). Поскольку нейроны этих структур проецируются также и в вентробазальный таламический комплекс, то, помимо сегментарного контроля, они оказывают влияние на проведение сенсорной информации и на супраспинальном уровне (Shields K.G., Goadsby P.J., 2005; Andreou A., 2008). Любые нарушения этой системы могут приводить к растормаживанию восходящей болевой трансмиссии и последующему развитию ГБ (Fields H.L., 2000; Goadsby P.J., 2005; Holle D. et al., 2009; Messlinger K., 2009). Именно поэтому в литературе совокупность указанных структур нередко рассматривают как стволовой «генератор ГБ» и прежде всего мигрени (Welch K.M. et al., 2001; Géraud G. et al., 2005; Hamada J., 2008; Edelmayer R.M. et al., 2009). Обсуждается, что данный термин не совсем точен, так как возбуждение этих образований ведет скорее к прекращению ГБ, нежели к ее инициации, что подтверждается данными ПЭТ о сохранении стволовой активности некоторое время после разрешения приступа (Denuelle M. et al., 2004; Afridi S.K. et al., 2005a, б; Messlinger K., 2009).

Другие подкорковые образования

В экспериментах на грызунах были обнаружены прямые проекции нейронов сенсорных ядер тройничного нерва в парабрахиальные ядра (Sessle B.J., 2000; Ikeda T. et al., 2003; Dallel R. et al., 2004; Nosedo R. et al., 2008; Liu Y. et al., 2009) и верхние (Malick A. et al., 2000; Sessle B.J., 2000) и нижние (Zhou J., Shore S., 2006; Nosedo R. et al., 2008) бугорки четверохолмия.

Парабрахиальные ядра выполняют релейную функцию в передаче восходящего сенсорного потока, но, прежде всего, они являются супрасегментарным центром конвергенции висцероцептивной, вкусовой и ноцицептивной чувствительности и определяют формирование сопряженных рефлексов, обеспечивая слаженную работу сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем (Андреева Н.Г., 2005; Dallel R. et al., 2004; Vila-Pueyo M. et al., 2018). Показано, что химическая стимуляция ТМО с помощью смеси воспалительных медиаторов у крыс сопровождается увеличением c-fos-реактивности в верхнелатеральной парабрахиальной области (Malick A. et al., 2001). Парабрахиальные ядра могут опосредовать защитно-приспособительные совместные реакции основных висцеральных систем в ответ на ГБ с развитием таких симптомов, как колебания АД, брадикардия, нарушения моторики ЖКТ и извращение вкуса (Benarroch E.E., 2006). Парабрахиальные ядра имеют выраженные эфферентные связи с миндалевидным комплексом и ядрами гипоталамуса, что определяет вовлечение этих структур в указанные выше реакции с формированием аффективно-эмоциональных и эндокринных сдвигов (Nosedo R. et al., 2008). Не исключено участие парабрахиальных ядер в нисходящем антиноцицептивном контроле, аналогичное влиянию большого ядра шва. Во всяком случае, электрическое раздражение этой области у крыс сопровождалось угнетением нейрональной активности в СЯТН, вызванной болевой и тактильной стимуляцией их поверхностных и глубоких рецептивных полей, что коррелировало со схожими результатами раздражения большого ядра шва (Chiang C.Y. et al., 1994; Sessle B.J., 2000; Messlinger K., 2009). Впрочем, этот эффект мог быть опосредован PAG, куда, как известно, проецируются нейроны парабрахиальных ядер (Benarroch E.E., 2006).

Конвергенция болевого потока от клеток ТЦК и акустических входов на нейронах нижних колликуллов является причиной развития звукобоязни, а слияние ноцицептивного и зрительного потоков в верхних бугорках может приводить к появлению фотофобии. Оба симптома характерны для мигрени (Lipton R.B. et al., 2004; Irimia P. et al., 2008; Benemei S. et al., 2009; Terper S.J., Spears R.C., 2009) и, в меньшей степени, некоторых ТАЦ и ГБН (Matharu M.S., Goadsby P.J., 2002; Irimia P. et al., 2008; Leroux E., Ducros A., 2008). Сенситизация нейронов верхних бугорков, являющихся еще и звеном цепи обонятельного анализатора (Гайворонский И.В., 2001), может также определять обостренное восприятие запахов в болевую фазу мигрени (Амелин А.В. и др., 2011).

Коллатерали аксонов тригемино-таламического и тригемино-гипоталамического трактов обнаружены в черной субстанции, красном ядре, бледном шаре, безымянной субстанции, миндалевидном комплексе и еще целом ряде образований среднего и промежуточного мозга (Malick A. et al., 2000; Burstein R., Jakubowski M., 2005; Noseda R. et al., 2008). Таким образом, восходящие проекции клеток ТЦК при участии различных супраспинальных анатомических структур формируют мощную субкортикальную нейронную сеть, обеспечивающую адаптационное реагирование в ответ на боль путем изменения эндокринных, автономных, соматомоторных, ауторегуляторных и психоэмоциональных функций в попытке поддержания должного уровня гомеостаза.

Основные положения этого раздела ранее были опубликованы в работе «Основные подкорковые структуры мозга как мишень действия препаратов для фармакотерапии первичных головных болей» (Соколов А.Ю., Игнатов Ю.Д. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2010. Т.8, № 2. С.13-26).

1.4.3 Роль сенситизации в механизмах формирования мигрени

В конце 30-х гг. прошлого века в оригинальных нейрохирургических экспериментах на добровольцах было показано, что основными источниками ГБ являются синусы ТМО и ряд крупных мозговых и менингеальных сосудов, получающих чувствительную иннервацию по ветвям тройничного нерва (Penfield W., McNaughton F.L., 1940; Ray B.S., Wolff H.G., 1940). На основании полученных результатов было предложено рассматривать мигрень как генерализованный срыв вазомоторной регуляции, проявляющийся локальным падением сосудистого тонуса. С позиций этой гипотезы, приступ ГБ является следствием избыточной дилатации интра- и экстракраниальных сосудов и последующего механического возбуждения иннервирующих их сенсорных волокон, а периодическое растяжение сосудистой стенки в такт сокращения сердца придает этой боли пульсирующий характер (Wolff H.G., 1948, 1963).

В течение почти 50 лет сосудистая теория патогенеза мигрени считалась вполне устоявшейся и принималась большинством исследователей и клиницистов (Соколов А.Ю. и др., 2011а). Ее подтверждением служили данные многочисленных наблюдений, свидетельствующих о том, что механическая компрессия наружной височной артерии или назначение обладающего вазоконстрикторным эффектом эрготамина приводят к ослаблению боли во время мигренозной атаки (Wolff H.G., 1948, 1963). Также было показано, что баллонная дилатация крупных церебральных сосудов, проводимая у пациентов во время лечебных эндоваскулярных процедур, сопровождается появлением односторонней ГБ, ипсилатеральной по отношению к инвазивной

стороне и преимущественно в областях иннервации первой ветви тройничного нерва (Martins I.P. et al., 1993; Nichols F.T. et al., 1990, 1993).

Периферическая сенситизация

Безусловно, сосудистая теория не лишена смысла, однако в настоящее время она не подтверждается из-за недостатка доказательств того, что вазодилатация является более выраженной во время атаки ГБ по сравнению с безболевым периодом (Goadsby P.J., 2005; Panconesi A. et al., 2009; Jacobs V., Dussor G., 2016). Баллонная дилатация слишком грубо имитирует расширение сосудов и вызванное таким образом увеличение их просвета значительно превосходит естественные изменения диаметра во время приступа, которые без вмешательства извне лимитированы собственными возможностями сосудистой стенки. Более того, колебания тонуса интракраниальных сосудов воспринимаются как физиологические и потому не ощущаются вообще в достаточно широком диапазоне значений. Предполагается, что это происходит благодаря неплотному прилеганию к сосудистой стенке сенсорных окончаний тройничного нерва и высокому порогу чувствительности последних (Strassman A.M., Levy D., 2006; Messlinger K., 2009). Таким образом, расширение дуральных сосудов не является обязательным и постоянным звеном патогенеза ГБ, равно как вазоконстрикция не является необходимым компонентом успешной терапии приступа мигрени или КГБ (Lipton R.B., Dodick D.W., 2004). Если церебральная вазодилатация и наблюдается во время атаки мигрени, то она нередко рассматривается всего лишь как эпифеномен активации тригемино-парасимпатического рефлекса (Akerman S. et al., 2017; Goadsby P.J. et al., 2017).

В 1984 году Майком Московичем была сформулирована альтернативная тригемино-васкулярная теория, рассматривающая мигрень как результат нейро-сосудистой дисфункции (Moskowitz M.A., 1984). В конце 1990-х – начале 2000-х годов эта гипотеза получила интенсивное развитие в связи с постулированием идеи о химической активации менингеальных сенсорных волокон тройничного нерва. Предполагается, что вследствие тканевой альтерации, дегрануляции мастоцитов и агрегации тромбоцитов, возникающих в результате развития асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек, происходит высвобождение разнообразных эндогенных алгоиндукторных субстанций – серотонина, гистамина, некоторых простагландинов, кининов, ионов калия, протонов и т.д. (Malick A., Burstein R., 2000; Williamson D.J., Hargreaves R.J., 2001; Levy D. et al., 2007; Zhang X.C. et al., 2007). Эти вещества не только раздражают хемочувствительные периферические окончания тройничного нерва, но и через вовлечение ц-АМФ-протеинкиназного сигнального каскада вызывают их сенситизацию, т.е. обратимое уменьшение порога чувствительности к любым раздражителям за счет стойкого сдвига мембранного потенциала на больший уровень деполяризации (Burstein R. et al., 1998; Levy D., Strassman A.M., 2002; Olesen J. et al., 2009). При

этом нарушается механизм трансдукции и происходит сдвиг в перцепции стимула, при котором неповреждающее в обычных условиях воздействие будет восприниматься как болевое (аллодиния), а ноцицептивное – как гиперболевое (гипералгезия) (Волчков В.А. и др., 2006; Costigan M. et al., 2009). Такая гиперчувствительность первичных тройничных афферентов – периферическая сенситизация – при определенных условиях может сохраняться часы и даже дни (Burstein R. et al., 2000).

Таким образом, периферическая сенситизация представляет собой острую, химически индуцированную форму функциональной пластичности чувствительных нервных окончаний, при которой происходит обратимая конвертация высокопороговых ноцицепторов в низкопороговые механоцепторы (Tajti J., Vécsei L., 2009; Соколов А.Ю. и др., 2011а). Клиническим проявлением гиперчувствительности менингеальных ноцицепторов является интракраниальная аллодиния – появление у пациентов болевых ощущений при невоспринимаемых в норме физиологических колебаниях внутричерепного давления, возникающих, например, вследствие пульсации мозговых сосудов или движений головы (Goadsby P.J., 2005; Olesen J. et al., 2009). Считается, что периферическая сенситизация развивается в течение 20 минут после начала болевой фазы приступа мигрени (Burstein R. et al., 2000; Burstein R., Jakubowski M., 2004). Именно через такой промежуток времени начинают наиболее ярко проявляться такие особенности ГБ, как ее пульсирующий характер и усиление при физической нагрузке или кашле.

В эксперименте на животных периферическая сенситизация может быть вызвана химическим раздражением ТМО. Для этой цели практически идеальным ирритантом с точки зрения моделирования реальных патофизиологических процессов является так называемый «воспалительный суп» (от англ. «Inflammatory Soup», сокращенно IS) – смесь в различных соотношениях брадикинина, гистамина, серотонина и простагландина E2 при pH 5,5 (Steen K.H. et al., 1995; 1996). Основанием для выбора именно этих веществ является тот факт, что все они выделяются в очаге асептического воспаления менингеальных сосудов, могут активировать и сенситизировать соматические и висцеральные ноцицепторы, т.е. являются аллогенами, и при совместном использовании потенцируют эффекты друг друга (Levy D. et al., 2007; Zhang X.C. et al., 2007). Низкое значение pH смеси имитирует кислую среду воспаленной ткани, способствует раздражению полимодальных С-волокон и усиливает сенситизирующее действие на них компонентов «супа» (Steen K.H. et al., 1995; Burstein R. et al., 1998).

Показано, что аппликация «воспалительного супа» на поверхность ТМО крысы приводит к длительному увеличению фоновой активности ложных униполярных нейронов тройничного ганглия и заметному снижению порогов их чувствительности при механической менингеальной стимуляции (Strassman A.M. et al., 1996; Jakubowski M. et al., 2005, 2007; Levy D. et al., 2008).

Эти нейрофизиологические изменения являются основой для формирования описанных выше клинических особенностей головной боли (Burstein R. et al., 2000; Burstein R., 2001).

Говоря о роли периферической сенситизации в патогенезе мигрени, было бы неправильным ограничиться только внутричерепными процессами (Burstein R. et al., 2017). В механизме формирования ГБ и особенностях ее распространения при различных видах цефалгий важное значение имеет конвергенция экстра- и интракраниальных входов на нейронах ТЦК, о чем уже говорилось выше. Нередко обнаруживаемые у пациентов с мигренью, ГБН и КГБ миофасциальные триггерные точки (МФТрТ), пальпация которых индуцирует приступ, а инфильтрация анестетиками, глюкокортикоидами или ботулотоксином способствует уменьшению частоты и тяжести атак, также являются следствием сенситизации первичных афферентных нейронов, относящихся к системе тройничного или верхних шейных спинномозговых нервов (Argoff С.Е., 2003; Mauskop А., 2004; Calandre E.P. et al., 2006, 2008; Fernandez-de-las-Penas С. et al., 2006а,в; Garcia-Leiva J.M. et al., 2007).

По всей видимости, существует единый механизм формирования МФТрТ при всех указанных нозологиях. Предполагается, что повторяющиеся обострения хронической боли при участии конвергентных механизмов сенситизируют мышечные ноцицепторы, порождая активные МФТрТ, которые в свою очередь способствуют потенцированию цефалгии (Burstein R. et al., 2017). Такого рода порочный круг объясняет, почему активные МФТрТ обнаруживаются в большем количестве у пациентов с хроническими первичными ГБ, чем у здоровых субъектов или лиц с низкой частотой атак (Calandre E.P. et al., 2008).

Центральная сенситизация

Помимо периферической выделяют центральную сенситизацию, т.е. стойкое повышение возбудимости нейронов 2-го порядка, локализованных в тройничных ядрах ствола, и нейронов 3-го порядка, расположенных в подкорковых образованиях головного мозга (Goadsby P.J., 2005; Burstein R. et al., 2015). Мощная ноцицептивная афферентация с периферии нарушает функциональную стабильность конвергентных нейронов ТЦК, что сопровождается длительным увеличением их фоновой активности, повышением чувствительности к любым входящим внешним стимулам и расширением рецептивных полей (Burstein R. et al., 1998; Yamamura H. et al., 1999; Jakubowski M. et al., 2007; Taylor В.К., 2009). В свою очередь, усиление восходящего болевого потока от сенситизированных сегментарных структур ЦНС будет аналогичным образом способствовать изменению активности нейронов супраспинальных образований – таламуса, гипоталамуса, ретикулярной формации и т.д., результатом чего является развитие центральной сенситизации 2-го и более уровней (Burstein R. et al., 2000, 2010, 2015; Andreou А., 2008). В целом результирующим эффектом центральной сенситизации, определяющей ряд временных (хронизация), пространственных (иррадиация) и пороговых (аллодиния и

гипералгезия) изменений болевой чувствительности, является потенцирование входящего с периферии сигнала и облегчение его передачи вышележащим структурам мозга (Соколов А.Ю. и др., 2011а).

Сенситизация нейронов тригемино-цервикального комплекса

В клиническом аспекте центральная сенситизация первого (сегментарного) уровня, т.е. увеличение возбудимости конвергентных нейронов ТЦК, получающих афферентные входы от внутренних и наружных тканей головы, проявляется усилением болевых ощущений (гипералгезией) и тактильной и/или термической аллодинией экстракраниальных структур в области иннервации всех ветвей тройничного нерва, исходно ипсилатерально по отношению к больной стороне (Burstein R. et al., 2000; Dodick D., Silberstein S., 2006). Эта сенситизация развивается в течение часа после начала атаки ГБ, о чем свидетельствует появление соответствующей симптоматики. Например, пациенты начинают ощущать боль во время расчесывания волос или при легком касании лобно-глазнично-височной области головы, т.е. возникает сдвиг в перцепции стимулов – явно безболезненное воздействие воспринимается как ноцицептивное. Отмечается гиперчувствительность кожи лица к термическим воздействиям, могут быть жалобы на старые шрамы, причиняющие дискомфорт во время приступа. Некоторые пациенты отмечают распространение боли на область затылка и шеи, что можно объяснить конвергенцией тройничных и верхних шейных афферентов на нейронах ТЦК и непосредственным участием большого затылочного нерва в иннервации ТМО (Bartsch T., Goadsby P.J., 2003; Piovesan E.J. et al., 2003, 2007; Biondi D.M., 2005; Schurks M., Diener H.C., 2008). По мере прогрессирования центральной сенситизации болевые ощущения продолжают аггравировать, а аллодиния может захватывать контралатеральные области головы, что объясняется наличием анатомических связей между клетками тройничных ядер правой и левой стороны и начинающимся ростом возбудимости таламических нейронов 3-го порядка (Burstein R. et al., 2000; Nosedá R. et al., 2008).

В эксперименте состояние центральной сенситизации сегментарного уровня индуцируется аналогичным описанному выше способом, т.е. аппликацией на поверхность ТМО «воспалительного супа» (Burstein R. et al., 1998; Jakubowski M. et al., 2005, 2007). Стоит отметить, что при использовании этой методики вызванное «супом» повышение возбудимости нейронов ТЦК как самостоятельное явление достаточно сложно дифференцировать от их реакции на резко возросший афферентный трафик с периферии. Действительно, наблюдаемые после кратковременной экспозиции «супа» эскалацию фоновой активности указанных клеток и снижение порогов их чувствительности к механической стимуляции дуральных рецептивных полей можно объяснить продолжающимися периферическими влияниями, сохраняющимися даже после отмывания ТМО физиологическим раствором (Roch M. et al., 2007).

Однако после аппликации «супа» на ТМО происходит постепенное расширение не только дуральных, но и кожных рецептивных полей конвергентных нейронов ТЦК. При этом их реакция на безвредное (поглаживание кожи морды) воздействие становится столь же интенсивной, как и ответ на болевое (щипок) раздражение до нанесения «супа», что свидетельствует о развитии тактильной аллодинии (Burstein R. et al., 1998; Burstein R., Jakubowski M., 2004). Принимая во внимание тот факт, что иннервирующие кожу афферентные волокна в отличие от ноцицепторов ТМО не подвержены воздействию IS, совершенно очевидно, что кожная гиперчувствительность обусловлена изменением состояния центральных нейронов тройничного комплекса.

Кроме этого, было показано, что аппликация лидокаина на ТМО через 1-2 часа после нанесения «супа» полностью угнетает ответы нейронов ТЦК на механическую и электрическую дуральную стимуляцию и несколько снижает их фоновую активность, но не изменяет реакцию на тактильное и термическое раздражение кожных рецептивных полей. Следовательно, устойчивость повышенной возбудимости центральных нейронов мало зависит от афферентации с периферии и обеспечивается некими внутренними механизмами (Burstein R. et al., 1998; Yamamura H. et al., 1999; Landy S.H. et al., 2007). К их числу могут относиться усиление синаптической передачи, даун- и/или ап-регуляция рецепторов тормозных и/или, соответственно, возбуждающих медиаторов, изменение структурно-функциональных свойств и распределения потенциал-зависимых ионных каналов мембран нейронов второго порядка и даже уменьшение количества ингибиторных интеронейронов (Kohn T. et al., 2005; Scholz J. et al., 2005; Costigan M. et al., 2009; Taylor B.K., 2009).

Таким образом, несмотря на то, что периферическая сенситизация инициирует развитие центральной (Burstein R. et al., 2000), в дальнейшем они могут существовать независимо друг от друга. Как правило, продолжительность центральной сенситизации больше, чем периферической, что клинически может проявляться сохранением экстракраниальной аллодинии после прекращения ГБ (Burstein R., Jakubowski M., 2004; Jakubowski M. et al., 2005; Landy S.H. et al., 2007).

Феномен «взвинчивания» и центральная сенситизация

Из всех популяций сенсорных клеток ТЦК чаще других сенситизируются нейроны широкого динамического диапазона, известные также своей способностью демонстрировать явление нейрональной пластичности под названием «эффект взвинчивания», или «wind-up» (Burstein R. et al., 1998; Bartsch T., Goadsby P.J., 2002, 2003). Несмотря на внешнюю схожесть по такому ключевому критерию, как увеличение возбудимости нейронов, два нейрофизиологических феномена – центральная сенситизация и wind-up – все-таки отличаются друг от друга. Центральная сенситизация – стабильное состояние повышенной возбудимости

нейронов, существующее автономно от периферических влияний и длящееся, как правило, часы. В свою очередь, wind-up зависит от постоянной стимуляции извне, причем определенной частоты и интенсивности, и не сохраняется дольше нескольких минут после ее окончания. Сенситизированный нейрон демонстрирует усиление спонтанной активности, расширение рецептивных полей и увеличение их чувствительности к разномодальным стимулам, тогда как «взвинченный» нейрон не обладает такими характеристиками. Более того, было показано, что нейроны каудального тройничного подъядра, которые демонстрировали wind-up при электрическом раздражении кожи морды, сразу после прекращения последнего не усиливали свои ответы на механическую стимуляцию этой области (Bolton S. et al., 2005). Таким образом, wind-up не только не является эквивалентом центральной сенситизации, но и не служит необходимым условием для индукции всех ее характеристик. Иными словами, нейрон может сенситизироваться и при отсутствии способности к «взвинчиванию», даже при активации одних и тех же афферентных входов (Coste J. et al., 2008). Например, ноцицептивное раздражение ТМО является эффективным способом индукции сенситизации нейронов ТЦК, но не способно вызвать в них wind-up (Bartsch T., Goadsby P.J., 2003; Bolton S. et al., 2005).

Сенситизация нейронов супрасегментарных структур

Как уже отмечалось выше, понятие «центральная сенситизация» подразумевает изменение активности не только нейронов ядер тройничного комплекса, но и клеток некоторых супрасегментарных структур, являющихся высшими релейными и модулирующими инстанциями в передаче ноцицептивного потока, задействованными в процессинге сенсорных, аффективных, эндокринных и автономных функций (Burstein R. et al., 1998, 2010; Burstein R., Jakubowski M., 2005; Venaroch E.E., 2006). Сенситизация нейронов таламических и гипоталамических ядер, образований лимбической системы, ретикулярной формации и т.д. клинически выражается в расширении зоны экстракраниальной аллодинии контралатерально по отношению к стороне боли и за пределы головы с захватыванием области верхнего плечевого пояса, а также в появлении вегетативной (тошнота, рвота, колебания артериального давления) симптоматики, повышенной чувствительности органов зрения, слуха и обоняния (фото-, фоно- и осмофобия), гормональных и психоэмоциональных сдвигов (Burstein R. et al., 2000, 2010; Burstein R., Jakubowski M., 2005; Dodick D., Silberstein S., 2006; Schurks M., Diener H. C., 2008).

В эксперименте сенситизация нейронов вентрального заднемедиального и заднего ядер таламуса со всеми характерными признаками (увеличение фоновой активности, расширение рецептивных полей и снижение порогов возбудимости) была вызвана химическим раздражением ТМО (Burstein R. et al., 2010) или аппликацией горчичного масла на пульпу зуба контралатеральной верхней челюсти крысы (Zhang S. et al., 2006). Изменения нейрональной пластичности, характерные для сенситизации сегментарного уровня, выявлены также в

миндалевидном комплексе, передней поясной извилине и префронтальной коре, что может быть морфофункциональным субстратом для длительных изменений настроения, поведения и когнитивных функций (Pedersen L.H. et al. 2007; Fu Y. et al. 2008; Costigan M. et al., 2009).

Предполагается, что в условиях сенситизации нейронов ядер тройничного комплекса облегчается возбуждение через соответствующие анатомические проекции участков ствола мозга, регулирующих уровень артериального давления, таких как вентролатеральная область ретикулярной формации, околотовопроводное серое вещество и ядро одиночного тракта. В частности, в экспериментах на крысах показано, что реакции артериального давления, вызываемые в норме только ноцицептивным воздействием на кожу морды, роговицу и ТМО, после дуральной аппликации «супа» инициируются как повреждающими, так и безвредными стимулами (Yamamura H. et al., 1999).

Роль структур эндогенной антиноцицептивной системы в развитии сенситизации

Одной из вероятных причин развития центральной сенситизации при цефалгиях может быть дисфункция субкортикальных систем, модулирующих активность нейронов тройничных и вентробазальных таламических ядер. Наиболее значимыми структурами этих систем являются околотовопроводное серое вещество (PAG), ростровентромедиальная область продолговатого мозга (RVM) и гипоталамус, хотя и другие образования, например, парабрахиалярный комплекс, дорсальное ядро шва, голубое пятно и участки коры, тоже вовлечены в процесс нисходящего контроля (Goadsby P.J., 2005; Andreou A., 2008; Goadsby P.J. et al., 2017). Как уже отмечалось в предыдущем разделе, нейроны PAG, RVM и ядер заднего гипоталамуса, зачастую объединяемых под термином «стволовой генератор мигрени», посылают как возбуждающие, так и тормозные аксональные проекции в ТЦК и ВЗМЯ, и могут, соответственно, как способствовать, так и препятствовать проведению болевого сигнала. Очевидно, что любое изменение баланса этих влияний повлечет за собой нарушение регуляции, следствием чего может быть либо неадекватное усиление сенсорного сигнала, либо недостаточное ингибирование ноцицептивной афферентации, что в любом случае будет способствовать развитию центральной сенситизации, причем, видимо, без инициирующего участия периферического звена тригемино-вазкулярной системы (Goadsby P.J., 2005; Kincaid W. et al., 2006; Carlson J.D. et al., 2007; Xu M. et al., 2007; Costigan M. et al., 2009).

В эксперименте сдвиг равновесия позитивного и негативного контроля в сторону функционального доминирования нисходящих активирующих проекций можно спровоцировать химическим раздражением твердой мозговой оболочки. Так, в опытах на крысах было показано, что менингеальная аппликация «воспалительного супа», сопровождающаяся снижением порогов тактильной чувствительности кожи морды в поведенческих тестах, вызывает стойкое увеличение спайковой активности ON-клеток RVM, облегчающих

проведение болевого сигнала на сегментарном уровне. В то же время микроинъекция бупивакаина в RVM способствовала устранению симптомов кожной аллодинии. Эти результаты подчеркивают важность участия стволовых структур в развитии центральной сенситизации (Edelmayer R.M. et al., 2009).

Основные положения этого раздела ранее были опубликованы в работе «Роль сенситизации в механизмах формирования мигрени» (Соколов А.Ю., Любашина О.А., Игнатов Ю.Д., Амелин А.В., Пантелеев С.С. // Медицинский академический журнал. 2011а. Т.11, №2. С. 3-14).

1.4.4 Нейрохимические механизмы формирования головных болей

Нейрофизиологические механизмы формирования ГБ реализуются через различные нейрохимические системы, работающие в тесном сопряжении друг с другом. Сегодня не вызывает сомнений полинейрохимичность патогенеза цефалгий. Вместе с тем каждый нейромедиатор играет в этом процессе свою определенную роль, важность и первостепенность которой определить достаточно сложно. Наиболее значимыми в патогенезе ГБ медиаторами являются серотонин, норадреналин, ацетилхолин, дофамин, гамма-аминомасляная кислота, нейропептиды (прежде всего CGRP), монооксид азота (NO) и глутамат. Ниже будет кратко рассмотрено значение некоторых из них в нейробиологии мигрени, ГБН и ТАЦ.

Серотонин

Аксоны серотонинергических нейронов, локализованных прежде всего в ядрах шва ствола мозга, проецируются на различные уровни тригемино-васкулярного комплекса и в вышележащие структуры ЦНС, вовлеченные в патогенез мигрени (Lambert G.A. et al., 2004; Bannister K. et al., 2009; Vila-Pueyo M. et al., 2018). Дисфункция этих нейронов, вызывающая изменения уровня эндогенного серотонина в разных областях мозга, приводит к нарушению центральной регуляции болевой чувствительности и тонуса интракраниальных сосудов, что может служить одной из причин возникновения мигрени и ряда других цефалгий (Eggers A.E., 2001; Srikiatkachorn A., 2001; Hamel E., 2007; Panconesi A., 2008).

Конечный результат действия серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ) на тригемино-васкулярную систему зависит от того, с какими именно из своих рецепторов он взаимодействует (Bannister K. et al., 2009; Villalón C.M. et al., 2017). Введение 5-НТ может в одинаковой мере как купировать приступ ГБ, так и индуцировать его, хотя истощение запасов этого медиатора нередко рассматривается как фактор, провоцирующий атаку мигрени (Terpet S.J. et al., 2002; Villalón C.M. et al., 2017). Диаметральные противоположные эффекты серотонина реализуются через различные 5-НТ-рецепторы, которые разделяют на 7 функциональных

классов (Alexander S.P.H. et al., 2015), причем в патогенез ГБ преимущественно вовлечены только некоторые их подтипы (Соколов А.Ю. и соавт., 2011б). Ниже будут приведены сведения о расположении и функциональной роли серотониновых рецепторов различных классов в пределах тригемино-васкулярной системы.

Серотониновые рецепторы первого класса

Входящие в этот класс 5-HT_{1B}-, 5-HT_{1D}- и 5-HT_{1F}-рецепторы являются наиболее изученным в отношении локализации и функциональной роли в пределах тригемино-васкулярной системы, а их участию в механизмах развития мигрени посвящено подавляющее большинство исследований (Villalón C.M. et al., 2017; Vila-Pueyo M., 2018).

Рецепторы 5-HT_{1B} локализованы в первую очередь на гладкомышечных и эндотелиальных клетках стенки сосудов мозговых оболочек, а также в незначительном количестве на телах нейронов тройничного ганглия и, вероятно, непосредственно на клетках СЯТН (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Villalon C.M. et al., 2003). Ряд данных свидетельствует, что 5-HT_{1B}-рецепторы могут быть также расположены пресинаптически на центральных окончаниях сенсорных волокон тройничного нерва, контактирующих с нейронами СЯТН (Lambert G.A. et al., 2004). Активация 5-HT_{1B}-рецепторов сосудистой стенки приводит к прямой и опосредованной вазоконстрикции за счет сокращения гладкомышечных элементов и угнетения эндотелиальной нитритоксидсинтазы (e-NOS) соответственно (Nilsson T. et al., 1999). Предполагается, что стимуляция 5-HT_{1B}-рецепторов нейронов Гассерова ганглия может модулировать экзоцитоз нейропептидов из сенсорных окончаний тройничного нерва путем угнетения их синтеза. В то же время возбуждение пресинаптических 5-HT_{1B}-рецепторов на центральных отростках нейронов Гассерова узла, как полагают, блокирует проведение болевого импульса с периферии в СЯТН за счет ингибирования высвобождения в синаптическую щель глутамата и CGRP (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Lambert G.A. et al., 2004). Вместе с тем, поскольку большинство афферентных нейронов тройничного ганглия не экспрессирует 5-HT_{1B}-рецепторы, непосредственное участие последних в угнетении тригеминальной ноцицептивной трансмиссии, по-видимому, незначительно (Jelencsik I., Ertsey C., 2002).

Рецепторы 5-HT_{1D} в подавляющем большинстве расположены пресинаптически на центральных и периферических окончаниях чувствительных волокон тройничного нерва. Некоторое количество этих рецепторов обнаружено в Гассеровом узле и непосредственно в СЯТН, где их число как минимум в 4 раза превышает содержание рецепторов 5-HT_{1B}-подтипа (Goadsby P.J. et al., 2001; Tepper S.J. et al., 2002; Burstein R., Jakubowski M., 2004; Maneesri S. et al., 2004; Edvinsson L., Uddman R., 2005). Предполагается, что 5-HT_{1D}-рецепторы локализованы также на симпатических волокнах, иннервирующих мозговые сосуды (Harriott A.M., Gold M.S., 2008). Активация рецепторов 5-HT_{1D}-подтипа приводит к угнетению высвобождения из

периферических окончаний тройничного нерва CGRP и других медиаторов, что сопровождается угнетением краниальной вазодилатации и уменьшением выраженности асептического воспаления сосудов ТМО (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Tepper S.J. et al., 2002). Эффект возбуждения 5-HT_{1D}-рецепторов, локализованных пресинаптически на центральных отростках нейронов тройничного узла, заключается в угнетении выделения из нервных окончаний глутамата и/или монооксида азота, а также CGRP, что, очевидно, приводит к блокаде проведения ноцицептивной информации в СЯТН (Tepper S.J. et al., 2002; Lambert G.A. et al., 2004).

Рецепторы 5-HT_{1F} локализованы главным образом в СЯТН, а также в Гассеровом узле и, возможно, стенке менингеальных сосудов (Goadsby P.J. et al., 2009; Rubio-Beltrán E. et al., 2018). Обсуждается пресинаптическое расположение этих рецепторов подобно 5-HT_{1D}-подтипу, но преимущественно на центральных отростках клеток тройничного ганглия (Maneesri S. et al., 2004). Основной эффект лигандирования 5-HT_{1F}-рецепторов в пределах тригемино-васкулярной системы заключается, по всей видимости, в угнетении проведения болевого потока за счет пре- и постсинаптического ингибирования активности нейронов тройничного комплекса (Edvinsson L., Uddman R., 2005; Rubio-Beltrán E. et al., 2018; Vila-Pueyo M., 2018). В ряде работ особо подчеркивается полное отсутствие сосудосуживающего эффекта при возбуждении этих рецепторов (Villalon C.M. et al., 2003, 2017; Goadsby P.J. et al., 2009; Rubio-Beltrán E. et al., 2018).

Серотониновые рецепторы второго класса

Участие рецепторов этого класса в функционировании тригемино-васкулярной системы изучено сравнительно хуже, чем роль 5-HT₁-рецепторов. Тем не менее клинко-экспериментальные данные свидетельствуют о важном значении 5-HT₂-рецепторов в патогенезе мигрени, которое в целом сводится к тому, что активация рецепторов этого класса, в отличие от 5-HT₁-рецепторов, инициирует возникновение болевого приступа и потенцирует проведение ноцицептивной информации (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001).

Рецепторы 5-HT_{2B}-подтипа локализованы на мембранах эндотелия и, вероятно, гладкомышечных клеток интракраниальных сосудов; у мышей м-РНК этих рецепторов обнаружена в тройничном ганглии (Segelcke D., Messlinger K., 2017). Их активация приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки посредством NO-зависимого механизма, а локально высвобождающийся при этом монооксид азота активирует и сенситизирует ноцицепторы тройничного нерва (Martin R.S., Martin G.R., 2001; Segelcke D., Messlinger K., 2017). Показано, что селективный антагонист 5-HT_{2B}-рецепторов LY202146 и ингибитор нитритоксидсинтазы (NOS) L-NAME блокируют вызванную 5-HT_{2B/2C}-агонистом метаклорфенилпиперазином (mCPP) экстравазию плазменных протеинов в ТМО (Johnson K.W. et al., 2003). При этом LY202146 не влиял на нейрогенное воспаление менингеальных сосудов,

вызванное электростимуляцией тройничного ганглия. В свою очередь, селективный 5-HT_{2B}-блокатор RS-127445 угнетал как вызванное mCPR пропотевание альбуминов плазмы, так и индуцированную капсаицином экспрессию c-fos протеинов в СЯТН, что может свидетельствовать о существовании 5-HT_{2B}-рецепторов, расположенных вне эндотелия мозговых сосудов (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001).

Рецепторы 5-HT_{2A}-подтипа, расположенные на сенсорных терминалях нервных волокон, как полагают, ответственны за проноцицептивный эффект серотонина на периферии. Кроме того, матричная РНК, кодирующая 5-HT_{2A}-рецепторы, обнаружена в менингеальных артериях (Mehrotra S. et al., 2006). Показано, что подавляющее большинство CGRP-синтезирующих нейронов чувствительных ганглиев экспрессируют 5-HT_{2A}-рецепторы, причем воспаление периферических тканей сопровождается их апрегуляцией, а 5-HT_{2A}-антагонист сарпогрелат при системном назначении оказывает анальгетический эффект на индуцированную воспалением термическую гипералгезию (Okamoto K. et al., 2002). В свою очередь, 5-HT_{2A}-блокатор кетансерин при местном, но не внутривенном назначении угнетает индуцированную введением в жевательную мышцу формалина c-fos реактивность нейронов ТЦК на фоне персистирующего воспаления височно-нижнечелюстного сустава (Okamoto K. et al., 2006). Предполагается, что в пределах тригемино-вазкулярного комплекса активация 5-HT_{2A}-рецепторов способствует выделению провоспалительных факторов из первичных афферентов тройничного нерва, а увеличение количества или аффинности этих рецепторов в стволовых структурах ЦНС и коре может быть одним из механизмов хронизации головной боли (Srikiatkachorn A. et al., 2000, 2002). Показано, что агонист 5-HT_{2A}(2B/2C)-рецепторов DOI вызывает церебральную гиперемию и увеличение количества NOS-иммунореактивных нейронов в тройничном ганглии и СЯТН (Villalon C.M. et al., 2003).

Серотониновые рецепторы других классов

Пресинаптически расположенные 5-HT₃-рецепторы опосредуют контроль серотонина как на периферии, так и в ЦНС, за высвобождением практически всех ключевых медиаторов, участвующих в полинейрохимических механизмах формирования цефалгий: глутамата, ацетилхолина, CGRP, допамина, ГАМК и самого себя (Farber L. et al., 2004; 2007). В целом 5-HT₃-рецепторы, аналогично 5-HT_{2A}-подтипу, опосредуют проноцицептивное действие серотонина. Стимуляция периферических 5-HT₃-рецепторов, экспрессированных в том числе на менингеальных ноцицепторах (Kilinc E. et al., 2017), сопровождается активацией и сенситизацией первичных афферентов (Bannister K. et al., 2009). На спинальном уровне 5-HT₃-рецепторы могут опосредовать проалгетический эффект своего лиганда, например при активации нисходящих серотонинергических проекций из ростральной вентромедиальной области продолговатого мозга (RVM) (Dogrul A. et al., 2009). При этом стимуляция

пресинаптических 5-НТЗ-рецепторов, расположенных на центральных окончаниях чувствительных волокон, может способствовать усилению ноцицептивной трансмиссии на спинальном уровне, а лигандирование постсинаптических рецепторов, локализованных непосредственно на нейронах заднего рога или ТЦК, приводить к стойкому повышению спайковой активности последних и дальнейшему развитию и поддержанию центральной сенситизации (Bannister K. et al., 2009). У крыс антагонист 5-НТЗ-рецепторов трописетрон при аппликации на поверхность спинного мозга в проекции СЯТН оказывал угнетающее влияние на ответы нейронов этого образования, вызванные болевой стимуляцией кожи морды или инъекцией формалина в жевательную мышцу. При внутривенном, интратекальном и внутрижелудочковом введении трописетрон и гранисетрон уменьшали выраженность ноцицептивного поведения животного во 2-й фазе орофациального формалинового теста (Okamoto K. et al., 2004, 2005; Bannister K. et al., 2009).

Несмотря на сравнительно большое количество данных о роли 5-НТЗ-рецепторов в тройничной ноцицепции, их значение в нейробиологии мигрени, равно как и антицефалгический потенциал 5-НТЗ-лигандов, остаются неясными (Соколов А.Ю. и др., 2011б).

Рецепторы 5-НТ7 обнаружены в менингеальных артериях (Mehrotra S. et al., 2006), а также на нейронах тройничного ганглия (Terrón J.A. et al., 2001; Wang X et al., 2016) и задних рогов спинного мозга крыс как пре-, так и постсинаптически (Doly S. et al., 2005), что позволяет предположить их вовлечение в модулирование болевой трансмиссии. Активация 5-НТ7-рецепторов сопровождается дилатацией экстра- и интракраниальных сосудов (Villalon C.M. et al., 2003; Terrón J.A., Martínez-García E., 2007); блокада рецепторов этого подтипа подавляла реакцию расширения ветвей средней менингеальной артерии на модели нейрогенной дуральной вазодилатации у крыс (Wang X. et al., 2014). Блокада 5-НТ7-рецепторов препятствовала вызванному электростимуляцией тройничного узла повышению плазменного уровня CGRP, хотя на культуре нейронов указанного ганглия 5-НТ7-антагонисты не влияли на индуцированное капсаицином и хлоридом калия высвобождение этого пептида (Wang X et al., 2010, 2016).

5-НТ7-рецепторы играют важную роль в контроле циркадианных ритмов и терморегуляции и, возможно, могут быть вовлечены в патогенез так называемых сомногенных, или гипнотических ГБ, возникающих во время сна. Предполагается, что появлению этих болей способствует чрезмерное уменьшение активности серотонинергических нейронов ядер ствола мозга в фазу быстрого сна, в результате чего нарушается нисходящий антиноцицептивный контроль (Thomas D.R., Hagan J.J., 2004; Caminero-Rodriguez A.B., Pareja J.A., 2008; Gellynck E. et al., 2008).

Стоит также отметить, что 5-HT₇-рецепторы, модулируя нейрональную активность во многих областях ЦНС, включая таламус, гиппокамп, миндалину и т.д., могут быть вовлечены в патогенез ряда психических расстройств, в частности фобий, когнитивных нарушений и депрессий (Thomas D.R., Nagan J.J., 2004). Показано, что антагонисты 5-HT₇-рецепторов обладают антидепрессивной активностью, что представляет несомненный интерес в связи с накопленным положительным опытом применения антидепрессантов в превентивной терапии мигрени (Mnie-Filali O. et al., 2007; Hedlund P.B., 2009).

Серотонинергические препараты в лечении мигрени

В настоящее время селективные агонисты 5-HT_{1B/1D}-рецепторов – так называемые «триптаны» (суматриптан, золмитриптан, наратриптан и др.) являются одними из наиболее изученных и часто применяемых препаратов для купирования приступа мигрени и КГБ, эффективность которых подтверждена результатами многочисленных клинических исследований (Becker W.J., 2015; Mayans L., Walling A., 2018). Механизм действия триптанов связан с активацией соответствующих подтипов серотониновых рецепторов, в результате чего происходит сужение краниальных сосудов, угнетение высвобождения нейропептидов из сенсорных окончаний тройничного нерва и пресинаптическая блокада проведения ноцицептивной информации в СЯТН (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Tepper S.J. et al., 2002; Lambert G.A., 2005). Таким образом, воздействуя на различные подтипы 5-HT₁-рецепторов, триптаны разрушают сразу несколько ключевых звеньев патогенеза ГБ.

Показано, что в пределах тригемино-вазкулярной системы триптаны действуют преимущественно на периферическом уровне. Ранее высказанные предположения о центральном механизме действия триптанов непосредственно на уровне нейронов СЯТН (Goadsby P.J., Hoskin K.L., 1998; Goadsby P.J. et al., 2001) – путем активации экспрессированных на их мембране 5-HT₁-рецепторов – не нашли свое экспериментальное подтверждение в более поздних работах (Burstein R., Jakubowski M., 2004). Вместе с тем широкое представительство 5-HT₁-рецепторов в супрасегментарных структурах, имеющих непосредственное отношение к патофизиологии ГБ, в частности, таламусе и ядрах шва, определяет дополнительные точки приложения действия триптанов.

Действительно, некоторые триптаны, такие как наратриптан и золмитриптан, помимо действия на периферические 5-HT_{1B/1D}-рецепторы, демонстрируют агонистическую активность в отношении 5-HT_{1A}-рецепторов на уровне тройничного комплекса (Boers P.M. et al., 2004), соматосенсорных ядер таламуса (Shields K.G., Goadsby P.J., 2006), центрального серого вещества (Kishimoto K. et al., 2001) и ядер шва (Villalon C.M. et al., 2003). Возможно, что именно вследствие этого, наратриптан уменьшает вызванную электростимуляцией ТМО или местным микроионофорезом глутамата активность нейронов ВЗМЯ, прерывая тем самым

поступление болевой информации в кору (Shields K.G., Goadsby P.J., 2006). Кроме того, этот препарат усиливает активность проецирующихся в СЯТН ингибиторных нейронов эндогенной антиноцицептивной системы. В частности, микроинъекции наратриптана в большое ядро шва и центральное серое вещество сопровождались уменьшением фоновой активности нейронов СЯТН и редукцией их ответов на электрическое раздражение верхнего сагиттального синуса (Bartsch T. et al., 2004; Lambert GA., 2005). В свою очередь, в опытах *in vitro* показано, что другой препарат этого класса – суматриптан – угнетает как ГАМК-, так и глутаматергическую синаптическую передачу в центральном сером веществе, что в итоге также приводит к усилению нисходящих тормозных влияний этой структуры на тройничный ноцицептивный трафик (Jeong H.J. et al., 2008).

Некоторые триптаны, например, золми-, фрова-, нара- и элетриптан, помимо селективного сродства к 5-HT_{1B/1D}-рецепторам и действия на 5-HT_{1A}-рецепторы, проявляют слабую агонистическую активность и в отношении 5-HT_{1F}-рецепторов (Villalon C.M. et al., 2003). На основании последних данных о роли этих рецепторов в функционировании тригемино-васкулярной системы, в последние годы разрабатывается новый класс серотонинергических препаратов для купирования приступа мигрени – селективные агонисты 5-HT_{1F}-рецепторов (SSOFRA, или «дитаны»), например, LY-334370/344864 и COL-144 (ласмидитан). Результаты экспериментальных и клинических исследований этих субстанций, имеющих неоспоримое преимущество по сравнению с триптанами в виде отсутствия коронароконстрикторного действия, дают оптимистичный прогноз их широкому использованию в будущем (Barbanti P. et al., 2017; Capi M. et al., 2017; Rubio-Beltrán E. et al., 2018; Vila-Pueyo M., 2018).

Что касается модуляторов иных подтипов серотониновых рецепторов, то в настоящее время антагонисты 5-HT_{2B} и 5-TN7 находятся на этапе доклинических исследований в качестве возможных кандидатов на роль антимигренозных препаратов превентивного ряда (Barbanti P. et al., 2017; Segelcke D., Messlinger K., 2017; Villalón C.M., VanDenBrink A.M., 2017).

Основные положения этого раздела ранее были опубликованы в работе «Роль серотониновых рецепторов в механизмах формирования мигрени» (Соколов А.Ю., Любашина О.А., Пантелеев С.С. // Нейрохимия. 2011б. Т. 28, № 2. С.104-112).

Норадреналин

Роль норадреналина и его циркулирующего деривата адреналина в механизмах формирования ГБ нельзя назвать специфической. Она не выпадает из круга их общеизвестных биологических функций и заключается в регуляции церебральной гемодинамики и модулировании проведения болевой информации по тригемино-таламо-кортикальному пути. На самом деле, норадреналин как основной симпатический нейротрансмиттер обеспечивает постоянный вегетативный контроль за тонусом кровеносных сосудов в организме в целом и

краниальном регионе в частности (Соколов А.Ю. и др., 2013). Кроме того, норадреналин является, пожалуй, наиболее «признанным» и изученным медиатором неопиоидной эндогенной антиноцицептивной системы, осуществляющей свое неизбирательное влияние при любых болевых синдромах, включая цефалгии (Bannister K. et al., 2009).

Влияние норадреналина на тонус интракраниальных сосудов

Симпатические окончания, формирующие нервные сплетения вокруг интракраниальных сосудов, берут свое начало в верхнем шейном и звездчатом ганглиях. Кроме того, менингеальные и мозговые сосуды получают проекции норадренергических нейронов голубого пятна. Активация указанных волокон сопровождается выделением из них, помимо норадреналина, целого «коктейля» комедиаторов: АТФ, нейропептида Y (NPY) и, возможно, аденозина и дофамина, каждый из которых способен как повышать, так и понижать сосудистый тонус, что зависит от подтипа лигандируемого ими рецептора. Тем не менее совокупное влияние всех симпатических котрансмиттеров заключается, как правило, в развитии двухфазной вазоконстрикции и уменьшении внутричерепного давления за счет снижения кровотока и угнетения ликворопродукции (Chiba S., 2001; Edvinsson L., Krause D., 2002). В процессе вазоспазма АТФ и NPY выполняют скорее адьювантные функции, в то время как норадреналин является основным индуктором сокращения (Edvinsson L., Uddman R., 2005; Wier W.G. et al., 2009). Этот его эффект является эндотелий-независимым и опосредуется постсинаптическими альфа-1- и, в меньшей степени, внесинаптическими альфа-2-адренорецепторами гладкомышечного слоя сосудистой стенки (Mehrotra S. et al., 2007).

Предполагается, что периферический симпатический вазомоторный контроль может оперировать как «прямыми» механизмами – индуцирование норадреналином, NPY и АТФ вазоконстрикции, так и «непрямыми» – пресинаптическое ингибирование норадреналином экзоцитоза CGRP и других вазоактивных нейропептидов из сенсорных периваскулярных окончаний тройничного нерва, что как минимум сохраняет нормальный тонус сосудистой стенки. *In vivo* показано, что норадреналин уменьшает, а фентоламин усиливает вызванное капсаицином высвобождение CGRP из тройничных афферентов, что позволяет предположить участие в этом процессе альфа-адренорецепторов (Hargreaves K.M. et al., 2003). В то же время в опытах на крысах ни агонисты, ни антагонисты альфа-адренорецепторов как 1-го, так и 2-го подтипов, ни пропранолол не нарушали нейрогенную менингеальную вазодилатацию, вызванную электрической стимуляцией закрытого краниального окна. Причем отсутствие эффекта на данной модели альфа-2-агониста UK-14,304 контрастирует с его способностью угнетать нейрогенную экстравазацию протеинов плазмы в ТМО, что свидетельствует о понижении проницаемости менингеальных сосудов и, как следствие, предотвращении развития

асептического менингovasкулита при лигандировании пресинаптических альфа-2-адренорецепторов (Akerman S. et al., 2001).

Усиление норадренергической медиации в ЦНС может послужить триггером мигренозного приступа. Так, повышение активности нейронов голубого пятна может сопровождаться резким сокращением менингеальных сосудов, что в свою очередь будет инициировать развитие тригемино-васкулярного рефлекса. Его суть заключается в антидромной активации сенсорных окончаний тройничного нерва с высвобождением вазодилатирующих нейропептидов для компенсаторной нормализации сосудистого тонуса, что с широких позиций можно рассматривать как начало мигренозной атаки (Edvinsson L., Uddman R., 2005).

Таким образом, норадреналин поддерживает нормальный физиологический тонус церебральных сосудов, прямо или косвенно препятствуя их дилатации и увеличению проницаемости, что будет минимизировать риск патологической активации тригемино-васкулярной системы (Соколов А.Ю. и соавт., 2013).

Норадреналин как модулятор ноцицепции при цефалгиях: периферический уровень

Интakтные первичные афферентные волокна практически не подвержены влиянию норадреналина, т.е. в норме он оказывает крайне слабое влияние на периферическое восприятие боли (Pertovaara A., 2006; Bannister K. et al., 2009). Однако в условиях повреждения, воспаления или сенситизации периферический нерв становится чувствительным к симпатической стимуляции и действию синтетических адренергических субстанций, которые могут как усиливать боль, дополнительно возбуждая ноцицепторы (Banik et al., 2004; Ren et al., 2005), так и (что, видимо, реже) обладать антиноцицептивным (Binder W. et al., 2004) эффектом. Следует отметить, что в нейробиологии первичных цефалгий – в первую очередь мигрени – периферическая сенситизация играет важнейшую роль и во многом определяет не только нюансы патогенеза, но и клиническую картину всего заболевания. Таким образом, механизмы развития мигрени предопределяют проявление боль-модулирующего эффекта норадреналина на уровне первичных афферентов (Соколов А.Ю. и др., 2013).

На изолированной ТМО крыс норадреналин не влиял на индуцированное «воспалительным супом» высвобождение CGRP и простагландинов, равно как и на базальный уровень CGRP. Однако фоновое выделение простагландинов норадреналин увеличивал, причем этот эффект блокировался серотонином посредством активации 5-НТ_{1D}-рецепторов. Таким образом, норадреналин может повышать чувствительность ноцицепторов через увеличение базового уровня простагландинов в ТМО, что является одним из механизмов «облегчения» происхождения ГБ (Ebersberger A. et al., 2006). Вместе с тем в воспаленной ткани норадреналин может обладать и антиноцицептивным эффектом, реализацию которого объясняют

повышением высвобождения опиатов из местных иммунных клеток (Binder W. et al., 2004) или угнетением экспрессии цитокинов (Romero-Sandoval A. et al., 2005, 2006).

К сожалению, остается неясным, какие конкретно адренорецепторы опосредуют на периферии усиление, а какие – ослабление болевого восприятия. Ко-экспрессия множества различных подтипов адренорецепторов на одном и том же первичном афферентном нейроне определяет вариабельность норадреналин-индуцированных эффектов, которые к тому же могут существенно зависеть от функционального состояния иннервируемых тканей (Pertovaara A., 2006).

Норадреналин как модулятор ноцицепции при цефалгиях: спинальный уровень

Норадренергическая система принимает непосредственное участие в модулировании ноцицептивного трафика на уровне ТЦК, которое может осуществляться разными механизмами и при посредничестве различных подтипов адренорецепторов. В целом влияние норадреналина на проведение болевого сигнала в ТЦК аналогично его эффектам в нижележащих сегментах спинного мозга (Андреева Н.Г., 2005).

Источником норадреналина в ТЦК являются нисходящие проекции групп А5-А7, нейроны которых активируются при периферической стимуляции высокопороговых рецепторов – например, во время приступа цефалгии, что «закрывает петлю» отрицательной обратной связи и сопровождается угнетением восходящего ноцицептивного потока на спинальном уровне. Аксоны указанных клеток контактируют как с центральными окончаниями первичных тройничных афферентов, так и с телами нейронов 2-го порядка и тормозных ГАМК-/глицинергических интернейронов, формируя аксо-аксональные и аксо-соматические синапсы соответственно. По всей видимости, в ТЦК, являющимся гомологом заднего рога, также существует и внесинаптическая модуляция, при которой норадреналин диффундирует от места высвобождения до своей мишени по принципу так называемой «объемной трансмиссии», в осуществлении которой предполагается важная роль нейроглии (Pertovaara A., 2006).

Считается, что основным спинальным представителем адренорецепторов является альфа-2А-подтип, главная локализация которого – окончания аксонов первичных афферентов; его активация ведет к ингибированию высвобождения субстанции Р, CGRP и глутамата в первом синапсе тригемино-васкулярной системы (Pan et al., 2002; Kawasaki et al., 2003; Mansikka, H. et al., 2004). Показано, что альфа-2С-адренорецепторы расположены на окончаниях аксонов возбуждающих интернейронов, являющихся транзитным звеном между центральными терминалями сенсорных нейронов 1-го порядка и проекционными клетками 2-го порядка; их лигандирование по механизму «объемной трансмиссии» также сопровождается торможением восходящего ноцицептивного потока (Olave M.J., Maxwell D.J., 2003). По всей видимости, оба упомянутых подтипа адренорецепторов также экспрессированы непосредственно на соме

тригемино-таламических нейронов, где опосредуют угнетающее влияние норадреналина на активность последних (Wang X.M. et al., 2002; Sonohanata M. et al., 2004). Роль остальных подтипов адренорецепторов в обеспечении боль-модулирующего эффекта норадреналина на сегментарном уровне не вполне ясна, исследований на эту тему недостаточно, а их результаты зачастую противоречивы.

Норадреналин как модулятор ноцицепции при цефалгиях: супraseгментарный уровень

Соматосенсорные ядра зрительного бугра получают норадренергические проекции от мостовых клеточных групп А4-А7 (Cooper et al., 2003; Voisin et al., 2005; Vila-Pueyo M. et al., 2018), а стимуляция голубого пятна сопровождается повышением концентрации норадреналина в ипсилатеральных вентро-базальных ядрах (Shields K.G., Goadsby P.J., 2005).

Норадреналин может вызывать как возбуждение, так и торможение спайковой активности сенсорных нейронов таламуса. Считается, что реализация антиноцицептивного эффекта этого трансмиттера может осуществляться посредством пре- и постсинаптического торможения с вовлечением различных подтипов альфа-2-адренорецепторов, в то время как альфа-1- и бета-рецепторы преимущественно медируют проноцицептивное действие своего лиганда (Pertovaara A., 2006). Так, в опытах на крысах было показано, что блокада бета-1-, но не бета-2- или бета-3-рецепторов с помощью микроионофореза во ВЗМЯ неселективных (пропранолол) или селективных (атенолол) антагонистов угнетает вызванную местным назначением глутамата или электрическим раздражением ТМО активность конвергентных таламокортикальных нейронов, получающих конвергентные входы как от *dura mater*, так и от наружных тканей морды. Причем эффект пропранолола был изадрин-обратимым, но не нарушался при введении 5-НТ_{1A}-антагониста (S)-WAY-100135 и 5-НТ_{1B/1D}-блокатора GR-127935, что указывает на самостоятельную роль адренергической медиации в процессинге тригемино-васкулярного ноцицептивного трафика на таламическом уровне (Shields K.G., Goadsby P.J., 2005).

Проведенный разными авторами анализ результатов нейро- и психофизиологических исследований позволяет сделать вывод о том, что антиноцицептивные эффекты норадреналина на таламическом уровне проявляются угнетением не только сенсорно-дискриминативного, но и аффективно-мотивационного компонента боли (Pertovaara A., 2006). Это представляется чрезвычайно важным аспектом в контексте разговора о первичных ГБ, в развернутой клинической картине которых практически всегда присутствуют более или менее выраженные психические (от эмоциональной лабильности до депрессии) и поведенческие (от поиска уединения до суицидальных попыток) нарушения (Амелин А.В. и др., 2011).

Норадренергическая иннервация PAG осуществляется из групп А1, А2 и А5-7, которые в свою очередь получают возвратные проекции из PAG и находятся под его контролем (Vila-Pueyo M. et al., 2018). При восхождении болевого потока нейроны PAG активируются – как

непосредственно, так и при участии клеток А-ядер, за счет реципрокной стимуляции которых PAG участвует в формировании норадренергической отрицательной обратной связи, о которой говорилось выше. В PAG преобладают alpha-2A/2C-подтипы адrenoцепторов, конкретная роль которых в патогенезе цефалгий неизвестна (Pertovaara A., 2006).

RVM получает плотную иннервацию от стволовых норадренергических ядер и имеет с ними реципрокные связи, что определяет параллельное участие норадренергических и серотонинергических (из большого ядра шва) нисходящих влияний на спинальном уровне (Bannister K. et al., 2009; Vila-Pueyo M. et al., 2018). Доминирующим адrenoцептором в RVM является альфа-2А-подтип (Holmberg M. et al., 2003). Известно, что микроинъекции в большое ядро шва альфа-2-агонистов вызывают сегментарную аналгезию, в то время как альфа-2-литики при таком же способе введения провоцируют гипералгетическое состояние (Pertovaara A., 2006). На модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции у крыс было показано, что микроинъекция клонидина в большое ядро шва сопровождается ингибированием ответов нейронов ТЦК на менингеальную электростимуляцию. Аналогичным влиянием обладал и пропранолол, однако его действие блокировалось предварительным локальным назначением неселективного антагониста 5-НТ-рецепторов метиотепина, что говорит о вовлечении нисходящих серотонинергических путей в реализацию антиноцицептивного эффекта этого препарата при данном способе введения (Иванов В.Е., 1998).

Адренергические препараты в лечении первичных головных болей

Бета-адреноблокаторы являются высокоэффективным средством для профилактического лечения мигрени как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами (Antonaci F. et al., 2016; Осипова В.В. и др., 2017; Silberstein S.D., 2017), хотя механизм их антимигренозного действия окончательно не выяснен. Так, на модели нитроглицерин-индуцированной ГБ пропранолол не проявлял вазоконстрикторного действия в отношении мозговых сосудов (Tvedskov J.F. et al., 2004). В то же время этот препарат снижал скорость распространяющейся корковой депрессии (Richter F. et al., 2005), что представляется весьма важным компонентом его противомигренозной фармакодинамики. Пропранолол и атенолол изадрин-обратимо угнетали спайковую активность дурасенситивных таламокортикальных нейронов ВЗМЯ, модулируя тем самым ноцицептивный краниоваскулярный трафик на супрасегментарном уровне (Shields K.G., Goadsby P.J., 2005). Пропранолол тормозил фоновую активность нейронов СЯТН, при этом не влияя на их ответы на интра- и экстракраниальную стимуляцию (Akerman S., Romero-Reyes M., 2017).

Впрочем, эффективность бета-блокаторов в лечении цефалгий может объясняться не только их адренолитической активностью. Так, пропранолол уменьшал вызванное mCPP пропотевание альбуминов плазмы в ТМО, что предполагает наличие у него антагонистических

свойств в отношении соответствующих серотониновых рецепторов. Также не исключается опосредованное действие пропранолола на проведение сенсорной информации от интракраниальных структур путем активации нисходящих серотонинергических проекций из ядер шва, оказывающих угнетающее влияние на активность нейронов СЯТН (Иванов В.Е., 1998).

Агонисты альфа-2-адренорецепторов ранее также позиционировались как препараты для профилактического лечения ряда цефалгий. Клонидин и моксонидин угнетали развитие асептического нейрогенного воспаления менингеальных сосудов. Кроме того, они тормозили фоновую и вызванную электрической стимуляцией ТМО или распространяющейся кортикальной депрессией активность нейронов ТЦК (Иванов В.Е., 1998). Подобно пропранололу, клонидин уменьшал скорость распространения кортикальной депрессии (Richter F. et al., 2005). Эффективность и безопасность тизанидина в превентивной терапии хронической ежедневной головной боли, мигрени и ГБН доказана в клинических исследованиях (Saper J.R. et al., 2001;2002; Freitag F.G., 2003). Тем не менее, несмотря на столь оптимистичные клинико-экспериментальные данные, на практике эти препараты не используются.

Основные положения этого раздела ранее были опубликованы в работе «Роль норадреналина в патогенезе первичных головных болей» (Соколов А.Ю., Любашина О.А., Амелин А.В., Пантелеев С.С. // Нейрохимия, 2013, Т. 30, № 4. С. 289-300).

Гамма-аминомасляная кислота

Ряд клинических наблюдений свидетельствует о коморбидности мигрени и некоторых психоневрологических заболеваний, таких как депрессия, эпилепсия, тревожные состояния и т.д. (Torelli P. et al., 2006; Antonaci F. et al., 2011), патогенез которых так или иначе связан с нарушением баланса тормозных (ГАМК) и возбуждающих (глутамат) нейротрансмиттеров в ЦНС (Sanacora G., Saricicek A., 2007; Brady R.O. Jr. et al., 2013). Например, мигрень и эпилепсия имеют определенную схожесть клинической картины и подлежат терапии одинаковыми фармакологическими агентами, что свидетельствует об общности их патофизиологии (Rogawski M.A., 2008, 2012; Bianchin M.M. et al., 2010). При этом противозиплептические ГАМК-позитивные средства, такие как вальпроевая кислота и топирамат, демонстрируют высокую эффективность в профилактическом и abortивном лечении большинства форм первичных ГБ (Cohen A.S. et al., 2007; D'Amico D., 2007; Lovell B.V., Marmura M.J., 2010). Приводятся данные, что до 85% больных с хронической мигренью страдают депрессией, а достоверно низкий уровень ГАМК в спинномозговой жидкости таких пациентов является своего рода биохимическим маркером указанной коморбидности (Vieira D.S. et al., 2006). В связи с этим есть основание полагать, что недостаток ГАМК может быть одним из условий, способствующих сочетанному развитию мигрени и депрессии, а превентивная терапия,

модулирующая ГАМК-ергическую передачу в ЦНС, может быть патогенетически оправдана для лечения обоих заболеваний.

ГАМК как модулятор ноцицепции при цефалгиях: периферический уровень

Согласно результатам иммуногистохимических исследований порядка 20% (по некоторым данным до 70% (Hayasaki H. et al., 2006)) нейронов Гассерова узла являются ГАМК-позитивными (Nakagawa H. et al., 2003; Stoyanova I., 2004). Это морфологически и функционально неоднородные клетки, среди которых есть как классические псевдоуниполярные проводники различных сенсорных модальностей, так и, вероятно, интернейроны, которые в совокупности с глиальными элементами образуют своего рода локальную ауторегуляторную ГАМК-ергическую систему (Nakagawa H. et al., 2003; Stoyanova I., 2004; Hayasaki H. et al., 2006, 2012).

Предполагается, что на уровне периферических образований тройничного нерва ГАМК может выполнять функции как нейротрансмиттера, обеспечивающего передачу чувствительной, в частности ноцицептивной, информации спинальным нейронам 2-го порядка, так и модулятора её проведения (Stoyanova I., 2004). Обсуждается возможность внесинаптического действия ГАМК на клетки Гассерова ганглия за счет её диффузии в пределах указанной структуры и участие в этом процессе нейроглии в качестве вероятного источника медиатора (Hayasaki H. et al., 2006, 2012; Vit J.P. et al., 2009). В наиболее упрощенном понимании модулирующая роль ГАМК может заключаться в ингибировании ноцицептивного трафика непосредственно в тройничных афферентах без участия центральных механизмов. Действительно, увеличение содержания ГАМК в тройничном узле, вызванное трансфекцией глиальных клеток геном глутамат-декарбоксилазы, сопровождалось значимым подавлением болевого поведения крыс во 2-ю фазу орофациального формалинового теста (Vit J.P. et al., 2009).

ГАМК как модулятор ноцицепции при цефалгиях: спинальный уровень

ГАМК-опосредованная модуляция проведения ноцицептивной информации на сегментарном уровне осуществляется посредством сочетанного действия нисходящих проекций от стволовых структур эндогенной антиноцицептивной системы и интернейронов ТЦК (Соколов А.Ю. и др., 2014).

Как и в задних рогах других отделов спинного мозга (Todd A.J., 2010; Zeilhofer H.U. et al., 2012), ГАМК-ергические интернейроны ТЦК вместе со вставочными возбуждающими нейронами желатинозной субстанции образуют мощную местную систему модулирования проведения ноцицептивного сигнала в первом синапсе тройничного пути. Известно, что аксоны ГАМК-содержащих клеток контактируют с окончаниями центральных отростков ложных униполярных нейронов тройничного ганглия, образуя аксо-аксональные синапсы и оказывая

тем самым пресинаптическое ингибирование болевой трансмиссии на входе в СЯТН (Вае Y.C., et al., 2000, 2005; Moon Y.S. et al., 2008). При этом сами ГАМК-позитивные интернейроны могут являться постсинаптическими мишенями для первичных афферентов, терминалы которых нередко контактируют с сомой и дендритами указанных клеток (Pliakis B. et al., 1996; Wang D. et al., 2000). Кроме того, доказано существование синаптических контактов между окончаниями аксонов ГАМК-ергических интернейронов и телами возбуждающих вставочных и/или проекционных – например, тригемино-таламических или тригемино-парабрахиальных – клеток СЯТН, что говорит об участии ГАМК и в постсинаптическом торможении (Wang D. et al., 2001; Вае Y.C., et al., 2005; Dong Y.L. et al., 2007; Qi J. et al., 2011; Polgár E. et al., 2011).

Помимо ауторегулирования, активность ГАМК-ергических интернейронов модулируется норадреналином и серотонином, источником которых в ТЦК являются нисходящие проекции из стволовых клеточных групп А5-А7 и ядер шва соответственно, о чем уже говорилось выше.

Установлено, что многие эфферентные нейроны PAG, модулирующие активность ON- и OFF-клеток в RVM или же напрямую проецирующиеся в ТЦК, являются ГАМК-ергическими и находятся они под тоническим ингибиторным контролем сети ауторегуляторных ГАМК-интернейронов (Knight Y.E. et al., 2002, 2003; Takemura M. et al., 2006; Morgan M.M. et al., 2008). Тем не менее основную часть прямых нисходящих ГАМК-ергических проекций к задним рогам шейных сегментов спинного мозга и сенсорным тройничным ядрам дают нейроны RVM, терминалы аксонов которых контактируют непосредственно со вставочными и/или восходящими проекционными клетками ТЦК, образуя главным образом аксо-соматические и аксо-дендритные синапсы (Kato G. et al., 2006; Aicher S.A. et al., 2012; Hossaini M. et al., 2012).

ГАМК как модулятор ноцицепции при цефалгиях: супраспинальный уровень

У грызунов нейроны ВЗМЯ таламуса находятся под контролем ГАМК-содержащих проекций клеток ретикулярного таламического ядра, получающих в свою очередь глутаматергические входы от вентробазальных ядер. Таким образом формируется бисинаптическая тормозная петля, работающая по принципу отрицательной обратной связи. У высших же млекопитающих подобная функция регулирования проведения чувствительной информации по таламо-кортикальному пути осуществляется внутренней цепью ГАМК-ергических интернейронов непосредственно в вентробазальном комплексе (Andreou A.P., 2008). Кроме этого, источником ГАМК в соматосенсорных ядрах таламуса могут являться прямые проекции из PAG и RVM, поскольку нейроны этих образований, помимо осуществления сегментарного контроля, оказывают свое влияние на ноцицептивный трафик и на супраспинальном уровне, о чем уже говорилось ранее.

В нейрофизиологическом исследовании было показано, что микроинъекция ГАМК в ВЗМЯ сопровождалась торможением ответов нейронов этого образования как на

электростимуляцию верхнего ТМО, так и на микроионофорез в ядро глутамата (Andreou A.P. et al., 2010). Эти данные доказывают существование ГАМК-ергического ингибирования сенсорной трансмиссии по таламо-кортикальному пути, происходящего в условиях ноцицептивной активации тригемино-васкулярной системы и осуществляемого посредством подавления возбудимости релейных дура-сенситивных таламических клеток.

Распределение и роль ГАМК-рецепторов в нейроанатомических образованиях, участвующих в патогенезе цефалгий

ГАМК-А-рецепторы представлены как на окончаниях периферических отростков и телах нейронов Гассерова узла, так и в ядрах тройничного комплекса, где они располагаются преимущественно постсинаптически, т.е. непосредственно на мембране центральных нейронов (Storer R.J. et al., 2001, 2004; Hayasaki H. et al., 2006). Активация периферических ГАМК-А-рецепторов сопровождается угнетением менингеальной экстравазации протеинов плазмы, вызванной электрической стимуляцией тройничного ганглия, т.е. уменьшением асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек (Lee W.S. et al., 1995; Limmroth V. et al., 1996). Кроме этого, экспрессия ГАМК-А-рецепторов на перикарионе клеток Гассерова узла имеет критическое значение для контроля тройничной ноцицепции; по всей видимости, нарушение функции указанных рецепторов повышает чувствительность первичных афферентов (Puri J. et al., 2012).

In vitro было продемонстрировано ГАМК-А-зависимое тоническое ингибирование нейронов желатинозной субстанции каудального подъядра СЯТН (Han S.M., Youn D.H., 2008). Активация ГАМК-А-рецепторов СЯТН с помощью местной инъекции мусцимола сопровождалась бикикуллин-обратимым торможением ответов нейронов этого образования на раздражение роговицы, а также нарушением межсубъядерного взаимодействия в СЯТН (Hirata H. et al., 2003). Лигандирование ГАМК-А-рецепторов приводило к уменьшению c-fos-позитивности (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001) и спайковой активности (Storer R. J. et al., 2001, 2004) нейронов ТЦК, вызванных болевым раздражением менингеальных тройничных афферентов или местным микроионофорезом глутамата.

ГАМК-А-рецепторы модулируют ноцицептивный процессинг и на супраспинальном уровне. Показано, что мусцимол угнетал спайковую активность клеток ВЗМЯ таламуса, вызванную местным микроионофорезом глутамата, а бикикуллин частично ослаблял аналогичный эффект ГАМК (Andreou A.P. et al., 2010).

Экспрессируемые на соме тройничных псевдоуниполярных ГАМК-Б-рецепторы вместе с ГАМК-А-подтипом обеспечивают функционирование упомянутой ранее локальной ГАМК-ергической системы тройничного узла (Hayasaki H. et al., 2006, 2012). Их активация сопровождается уменьшением возбудимости ганглионарных клеток и, соответственно,

торможением ноцицептивного трафика (Takeda M. et al., 2004), хотя более свежие данные свидетельствуют о возможном повышении активности указанных нейронов под влиянием баклофена (Hayasaki H. et al., 2012). По всей видимости, периферические ГАМК-Б-рецепторы опосредуют угнетающее действие ГАМК на болевую чувствительность сенсорных окончаний тройничного нерва. Так, у крыс подкожная инъекция баклофена в вибриссную подушку предотвращала развитие обеих фаз орофациального формалинового теста (Nowak P. et al., 2013).

На спинальном уровне стимуляция пресинаптических ГАМК-Б-рецепторов угнетает высвобождение возбуждающих транмиттеров из центральных окончаний первичных афферентов (Yang K., Ma H., 2011). В свою очередь, пост- и внесинаптические рецепторы обеспечивают гиперполяризующий эффект ГАМК на мембрану нейронов задних рогов (Yang K. et al., 2001; Marshall F.H., 2008). У крыс внутрибрюшинное назначение баклофена сопровождалось уменьшением количества c-fos-позитивных нейронов в СЯТН при электростимуляции тройничного ганглия токами любой интенсивности (Takemura M., 2001). При внутривенном введении препарат дозозависимо подавлял фоновую и вызванную менингеальным электрическим раздражением спайковую активность клеток ТЦК (Соколов А.Ю., 2007). У кошек микроионофорез баклофена непосредственно в ТЦК приводил к частичному угнетению глутамат-индуцированных ответов нейронов этого образования, что подтверждает постсинаптическую локализацию ГАМК-Б-рецепторов (Storer R.J. et al., 2001).

На супраспинальном уровне последствия стимуляции ГАМК-Б-рецепторов в целом аналогичны таковым, возникающим при лигандировании ГАМК-А-рецепторов. В частности, ГАМК-Б рецепторы опосредовали тормозный эффект ГАМК и баклофена на глутамат-индуцированные ответы дура-сенситивных нейронов VPM таламуса (Andreou A.P. et al., 2010), хотя его выраженность была меньше по сравнению с результатом активации ГАМК-А-рецепторов. У крыс и кошек как ГАМК-А-, так и ГАМК-Б-агонисты минимизировали изменения церебрального кровотока, связанные с развитием РКД, а также в ряде случаев уменьшали скорость её распространения (Holland P.R. et al., 2010).

Резюмируя сказанное, можно отметить, что ГАМК-А и ГАМК-Б рецепторы функционально дополняют друг друга, и каждый из них играет весьма важную роль в обеспечении ГАМК-ергического контроля за тригемино-таламо-кортикальной ноцицептивной трансмиссией (Соколов А.Ю. и др., 2014).

ГАМК-ергические средства в терапии первичных головных болей

ГАМК-позитивные препараты, такие как вальпроевая кислота, топирамат, буталбитал и баклофен, являются высокоэффективными средствами превентивной и abortивной терапии мигрени (Bartolini M. et al. 2005; Provinciali L., 2005; Wenzel R.G. et al. 2006), а также ГБН

(Silberstein S.D., McCrory D.C., 2001; Stillman M.J. et al. 2004), КГБ (McGeeney B.E., 2003), пароксизмальной гемикрании (Cohen A.S., Goadsby P.J., 2007; Camarda C. et al., 2008) и хронической ежедневной головной боли (Yurekli V.A. et al., 2008). Впрочем, в реальной клинической практике баклофен не применяется, а использование буталбитала в последние годы прогрессивно сокращается, поскольку его чрезмерное употребление, в том числе в составе комбинированных анальгетиков, существенно повышает риск развития абзусной головной боли (Tfelt-Hansen P.C., Diener H.C., 2012; Tepper S.J., 2012; Saper J.R., Da Silva A.N., 2013). Что же касается вальпроата и топирамата, то эти антиконвульсанты могут заслуженно считаться препаратами первого ряда в профилактическом лечении мигрени (Амелин А.В. и др., 2011), что подтверждается результатами внушительного числа клинических исследований (Bussone G. et al., 2006; Shaygannejad V. et al., 2006; Silberstein S. et al., 2009; Afshari D. et al., 2012). Вальпроат также вполне успешно используется и в качестве средства купирования мигренозного приступа (Shahien R et al., 2011).

Указанные фармакологические средства изучались на различных экспериментальных моделях ГБ с целью выявления нейрофизиологических и нейрохимических механизмов их действия при мигрени (Storer R.J., Goadsby P.J., 2004; Akerman S., Goadsby P.J., 2005a,b; Соколов А.Ю., 2007; Andreou A.P. et al., 2010; Andreou AP, Goadsby PJ., 2011). Однако, несмотря на достаточно большое количество выполненных на эту тему работ и доказанную клиническую эффективность, некоторые вопросы антицефалгической фармакодинамики вальпроевой кислоты остаются открытыми. В частности, не изучено её влияние при системном введении на тригемино-васкулярный ноцицептивный процессинг в таламусе, что требует проведения дополнительных исследований.

Основные положения этого раздела ранее были опубликованы в работе «Роль гамма-аминомасляной кислоты в патогенезе мигрени» (Соколов А.Ю., Любашина О.А., Амелин А.В., Пантелеев С.С. // Нейрохимия. 2014. Т.31, № 2. С. 106-121).

Глутамат

Основной возбуждающий нейротрансмиттер ЦНС глутамат был идентифицирован в периферических и центральных отростках афферентных нейронов тройничного ганглия (Ramadan N.M., 2003). Пресинаптические глутамат-иммунореактивные терминалы обнаружены в наружных пластинках СЯТН (Ma Q.P., 2001; Lambert G.A. et al., 2004). Поскольку глутаматергическая трансмиссия вовлечена прежде всего в проведение болевого сигнала (Hoffmann J., Charles A., 2018), неудивительно, что глутаминовая иммунореактивность выше именно в «ответственной» за ноцицептивный процессинг каудальной части СЯТН по сравнению с его другими подъядрами (Goadsby P.J., Classey J.D., 2000). У животных с помощью микродиализа было выявлено увеличение уровня глутамата в каудальной порции СЯТН во

время ноцицептивной стимуляции ТМО (Andreou A., 2008). Глутамат также играет ключевую роль в трансмиссии ноцицептивной информации в вентробазальном комплексе таламуса (Silva E. et al., 2001). Все эти данные дополняются результатами множества экспериментов, в ходе которых глутамат успешно использовали в качестве субстанции, вызывающей при ее местном введении увеличение импульсной активности нейронов ТЦК или ВЗМЯ (Storer R. et al., 2001; 2004; Lambert G.A. et al., 2004; Shields K.G., Goadsby P.J., 2006; Andreou A., 2008, Амелин А.В. и др., 2011).

Непосредственная роль глутамата в патогенезе ГБ подтверждается результатами исследований различных биологических жидкостей пациентов, страдающих цефалгиями (Ferrari A. et al., 2017). Так, интенсивность ГБ имеет прямо пропорциональную зависимость от концентрации глутамата в цереброспинальной жидкости (Peres M.F. et al., 2004). Показано, что содержание этой аминокислоты достоверно выше по сравнению с контрольной когортой в ликворе пациентов, страдающих хроническими ежедневными головными болями, в частности хронической мигренью, причем назначение триптанов или НПВС способствовало его уменьшению (Gallai V. et al., 2003; Vieira D.S. et al., 2007). Уровень глутамата плазмы крови повышен у больных с мигренью в межприступный период и, несмотря на его существенное снижение после профилактического лечения, все равно остается достоверно высоким по сравнению со здоровыми лицами (Ferrari A. et al., 2008). Эти данные подтверждаются результатами протонной магнитно-резонансной спектроскопии таламуса, а также затылочной и зрительной коры, согласно которым содержание глутамата, глутамина и глутамат/глутаминовый коэффициент были существенно выше у пациентов с мигренью в межприступный интервал по сравнению с контрольными субъектами (González de la Aleja J. et al., 2013; Zielman R. et al., 2017; Bathel A. et al., 2018). Стабильно высокая концентрация этой аминокислоты в биологических жидкостях и ЦНС пациентов с мигренью косвенно свидетельствует о наличии у них персистирующей нейрональной гиперактивности, лежащей в основе развития и усугубления центральной сенситизации (Burstein R., 2001). Действительно, прогрессирующее повышение уровня глутамата в слюне даже предлагается рассматривать в качестве индикатора хронизации мигрени (Nam J.H. et al., 2018).

Интересно, что общим следствием всех мутаций при семейной гемиплегической мигрени (ФНМ) любого типа является стойкое увеличение концентрации глутамата в синаптической щели (Goadsby P.J., 2007; van den Maagdenberg A.M. et al., 2004, 2007; Wessman M. et al., 2004, 2007). Так, при ФНМ-1 (дефект P/Q-Ca²⁺ каналов при мутации *CACNA1A* гена) в результате усиления тока кальция происходит повышение высвобождения глутамата из пресинаптических терминалей (Schneggenburger R., Neher E., 2005). Аналогичная ситуация развивается и при ФНМ-3 (дефект натриевых каналов при мутации *SCN1A* гена), как следствие

увеличения генерации и проведения потенциалов действия по аксону глутаматергического нейрона (Dichgans M. et al., 2005). При FHM-2 (дефект $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы при мутации *ATP1A2* гена) может нарушаться работа переносчика возбуждающих аминокислот EAAT1, экспрессированного в мембране астроцитов (De Fusco M. et al., 2003). Следствием этого является снижение способности глиальных клеток своевременно и полноценно очищать синаптическую щель от «отработавшего» медиатора после завершения эпизода синаптической передачи (van den Maagdenberg A.M. et al., 2004, 2007; Wessman M. et al., 2004, 2007). Это ведет к накоплению глутамата в щели, дополнительной «лишней» деполяризации постсинаптической мембраны и, в конечном счете, к развитию стойкой гипервозбудимости эффекторного нейрона (Ramadan N.M., Buchanan T.M., 2006).

В патогенезе ГБ глутамат выступает как возможный инициатор нейрогенного воспаления менингеальных сосудов, основной посредник в передаче ноцицептивной информации в тригемино-васкулярной системе и сенсibilизатор нейронов Гассерова узла, тройничных ядер и, видимо, ряда супрасегментарных структур (Burststein R., 2001; Ramadan N.M., 2003, 2014; Lambert G.A. et al., 2004; Vieira D.S. et al., 2007; Амелин А.В. и др., 2011; Hoffmann J, Charles A., 2018). Глутамат является одним из основных трансмиссиверов нейронов PAG, модулирующих активность проецирующихся в ТЦК ON- и OFF-клеток RVM (Morgan M.M. et al., 2008). Кроме того, глутамат вносит существенный вклад в формирование и развитие распространяющейся кортикальной депрессии (Ayata C., Moskowitz M., 2006; Richter F., Lehmenkuhler A., 2008; Xue M., Rosenmund C., 2009; Hoffmann Jp, Charles Ap, 2018).

Глутамат осуществляет свое действие через ионотропные (каинатные, NMDA и AMPA) и метаботропные (mGluR) рецепторы, которые в большом количестве обнаружены в чувствительных ядрах тройничного нерва, на телах и отростках нейронов Гассерова ганглия, в таламусе и коре (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Vikelis M., Mitsikostas D.D., 2007; Ferrari A. et al., 2017). Все рецепторы могут иметь как пост-, так и пресинаптическую локализацию, в последнем случае они могут модулировать активность в том числе и неглутаматергических синапсов (Andreou A., 2008).

Данные большого количества экспериментов свидетельствуют, что антагонисты NMDA-рецепторов *MK-801* (дизоцилтин) и *мемантин*, AMPA-литик *GYKI-52466*, неселективные AMPA/каинатные блокаторы *CNQX* и *NBQX*, селективный каинатный антагонист *LY466195*, а также агонист mGluR-рецепторов III группы *L-AP4* обладают схожим угнетающим влиянием на тригемино-васкулярную ноцицептивную трансмиссию: они дозозависимо снижают вызванные электрической или химической стимуляцией ТМО спайковую активность нейронов СЯТН и/или экспрессию в них c-fos белков (Storer R.J., Goadsby P.J., 1999; Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Classey J.D. et al., 2001; Andreou A., 2008; Ferrari A. et al., 2017;

Hoffmann J., Charles A., 2018). С использованием лазерного доплеровского флуометра было показано, что *MK-801* дозозависимо уменьшает вызванную электростимуляцией ТМО интенсификацию кровотока в области ТЦК (Goadsby P.J., Classey J.D., 2000). На супраспинальном уровне антагонисты iGluR5-каинатных рецепторов *UBP-302* и *LY466195* при их микроионофоретическом (обе субстанции) и системном (*LY466195*) введении угнетали вызванную электрическим раздражением ТМО активность нейронов вентро-постеромедиального ядра таламуса (Andreou A., 2008).

Предполагается, что подобно провоспалительным нейропептидам глутамат может высвобождаться из периваскулярных окончаний А δ - и С-волокон тройничного нерва при их антидромной активации (de Groot J. et al., 2000; Andreou A.P., 2008), что отчасти может объяснять повышение уровня этого медиатора в плазме и ликворе во время болевого приступа (Peres M.F. et al., 2004). На периферии глутамат является, во-первых, вазодилататором интракраниальных артерий и, во-вторых, сенсibiliзатором дуральных ноцицепторов (Амелин А.В. и др., 2011). Сосудорасширяющий эффект аминокислоты может реализовываться при стимуляции любых подтипов ионотропных рецепторов как сосудистой стенки (что, впрочем, оспаривается многими авторами), так и клеток нейроглии (Leffler C.W. et al., 2006; Busija D.W. et al., 2007). В любом случае конечными эффекторами глутамата являются монооксид азота, монооксид углерода, простагландины или аденозин, синтезируемые при активации соответствующих эндотелиальных или нейрональных ферментных систем и оказывающие прямое релаксирующее влияние на стенку сосуда (Robinson J.S. et al., 2002; Fiumana E. et al., 2003; Ohata H. et al., 2006; Busija D.W. et al., 2007; Li A. et al., 2008; Kanu A., Leffler C.W., 2009). Несомненную роль в глутамат-индуцированной церебральной вазодилатации играет распространяющаяся кортикальная депрессия, прохождение волны которой увеличивает внеклеточную концентрацию этого медиатора, стимулирующего продукцию указанных выше эффекторов корковыми нейронами и астроцитами (Ayata C., Moskowitz M., 2006; Busija D.W. et al., 2008; Hoffmann J., Charles A., 2018).

Глутамат вызывает повышение чувствительности окончаний тройничного нерва и облегчает трансдукцию ноцицептивного стимула, т.е. способствует развитию периферической сенситизации (Амелин А.В. и др., 2011). Было показано, что инъекция глутамата в глубокие ткани краниофациальной области у крыс вызывает увеличение фоновой спайковой активности нейронов тройничного ганглия, снижение порогов их чувствительности к механическому раздражению кожных рецептивных полей и усиление их реакции в ответ на аналогичное введение капсаицина (Lam D.K. et al., 2009a). Кроме этого, такое назначение глутамата индуцировало развитие сенситизации центральных нейронов каудальной порции СЯТН, что заключалось в экспансии и увеличении чувствительности их рецептивных полей (Lam D.K. et

al., 2009б). Показано, что 5-минутная аппликация «воспалительного супа» на поверхность ТМО приводит вначале к транзиторному незначительному уменьшению внеклеточного содержания глутамата в глубоких пластинках СЯТН, которое спустя 30 мин сменяется выраженным его повышением до значений, в 3 раза превышающих исходные показатели. Высокий уровень глутамата сохранялся в течение минимум 3-х часов после аппликации, что коррелирует по времени с изменениями порогов чувствительности кожных рецептивных полей и фоновой активности нейронов СЯТН в электрофизиологических экспериментах. Интересно, что нанесение «супа» не изменяло концентрацию аспартата и ГАМК в тригеминальном ядре. Эти результаты подтверждают существенную роль глутамата в развитии и поддержании сенситизации нейронов СЯТН и его вклад в формирование симптомов аллодинии и гипералгезии (Oshinsky M.L., Luo J., 2006).

Из ныне широко применяющихся для лечения первичных ГБ высокоэффективных препаратов свойством угнетения глутаматергической медиации обладает антиконвульсант топирамат. Помимо ГАМК-агонистической активности, топирамат блокирует ионотропные (преимущественно AMPA и каинатные) глутаматные рецепторы, т.е. обладает прямым глутаматолитическим действием (Andreou A.P., 2008). Очевидно, эта особенность фармакодинамики вносит свою значимую лепту в реализацию его антицефалгического действия.

В последнее время в клинике проводится изучение ранее известных и относительно новых антагонистов глутаматных рецепторов (Ramadan N.M., 2014; Ferrari A. et al., 2017; Hoffmann J., Charles A., 2018). Так, результаты пилотного исследования свидетельствуют, что блокатор NMDA-рецепторов *мемантин* высокоэффективен в превентивной терапии хронической и эпизодической рефрактерной мигрени, хотя и дает высокий процент побочных эффектов (Bigal M. et al., 2008). Неселективный AMPA/iGluR5-антагонист *LY293558 (тезампанел)* при в/в введении оказывал обезболивающее действие при купировании приступа мигрени и устранял сопутствующие тошноту, свето- и звукобоязнь (Sang C.N. et al., 2004), а в сравнительном исследовании по своей эффективности он не уступал суматриптану (Murphy M.F. et al., 2008). Схожие результаты были получены и при изучении в клинике селективного iGluR5-блокатора *LY466195* (Johnson K.W. et al., 2007, 2008). Интраназальное назначение кетамина у некоторых пациентов с ФНМ способствовало прекращению развития ауры (Kaube H. et al., 2000).

Таким образом, глутамат является основным возбуждающим медиатором в тригемино-васкулярной системе, а фармакологическая модуляция его действия является весьма перспективным направлением терапии цефалгий (Амелин А.В. и др., 2011).

Пептид, связанный с геном кальцитонина

Как уже было сказано ранее, в цитоплазме периферических и центральных отростков нейронов тройничного ганглия, выступающих связующим звеном между менингеальными сосудами и нейронами ТЦК, содержится ряд химических субстанций, обладающих вазодилатирующими, провоспалительными, алгогенными и нейромедиаторными свойствами. К их числу, в частности, относятся пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), субстанция Р (SP), ноцицептин (орфанин), нейрокинин А (НКА), активирующий аденилатциклазу гипофизарный полипептид (РАСАР), монооксид азота (NO) и глутамат. Экзоцитоз CGRP, SP, НКА, NO и, возможно, глутамата из сенсорных терминалей тройничного нерва вследствие их антидромной активации приводит к развитию асептического воспаления сосудов мозговых оболочек с последующей ортодромной стимуляцией указанных афферентов, что согласно тригемино-вазкулярной теории является одним из ключевых звеньев патогенеза мигрени (Амелин А.В. и др., 2011). В свою очередь, высвобождающиеся из окончаний аксонов «first-order»-клеток Гассерова узла CGRP, NO, глутамат и, возможно, SP играют роль медиаторов и модуляторов нейротрансмиссии в передаче ноцицептивного сигнала «second-order»-нейронам ТЦК в первом синапсе тригемино-вазкулярного пути (Edvinsson L. et al., 2012; Malhotra R., 2016; Hoffmann J. et al., 2017; Goto T. et al., 2017; Levy D. et al., 2018; Messlinger K., Russo A.F., 2018).

В настоящее время совершенно очевидно, что из всех перечисленных выше нейропептидов наиболее заметное участие в патогенезе мигрени принимает CGRP, в пользу чего говорит большое количество экспериментальных и клинических данных (Villalón C.M., Olesen J., 2009; Hay D.L., Walker C.S. et al., 2017; Edvinsson L., 2018; De Logu F. et al., 2018; Holland P.R. et al., 2018). Высокое содержание CGRP-иммунопозитивных афферентов – характерная особенность интракраниальных структур по сравнению с экстракраниальными тканями (Messlinger K., 2009; De Logu F. et al., 2018). В периваскулярных окончаниях тройничного нерва CGRP часто депонируется совместно с SP и НКА, что, видимо, и определяет их одновременное высвобождение при антидромной активации этих афферентов (Fusco M., et al., 2003; De Logu F. et al., 2018). Высказываются предположения, что подобная комбинация нейропептидов характерна скорее для С-, нежели А-дельта волокон, содержащих преимущественно CGRP и глутамат (Andreou A., 2008).

Биологические эффекты CGRP опосредуются прежде всего метаботропными, собственно CGRP- и амилиновыми AMY1-рецепторами, представляющими собой комбинации протеинов CLR/RAMP1 и CTR/RAMP1 соответственно; впрочем, пептид может действовать и через иные подтипы амилиновых и адреномедулиновых рецепторов, а также рецепторы кальцитонина. Участки связывания CGRP широко представлены практически во всех анатомических

образованиях, участвующих в патогенезе цефалгий (Hay D.L., Walker C.S., 2017; Edvinsson L., 2018; Close L.N. et al., 2018; Holland P.R. et al., 2018).

CGRP является мощным вазодилататором и вызывает дегрануляцию дуральных мастоцитов, но напрямую практически не влияет на проницаемость сосудов (Levy D. et al., 2007; Zhang X.C. et al., 2007; Close L.N. et al., 2018; Edvinsson L., 2018). В свою очередь, SP и NKA, также являясь индукторами дегрануляции тучных клеток (Theoharides T.C. et al., 2005), главным образом увеличивают проницаемость сосудистой стенки, что сопровождается пропотеванием белков плазмы, экстравазацией лейкоцитов и периваскулярным отеком мозговых оболочек (Messlinger K., 2009). Таким образом, CGRP, SP и NKA вызывают в мозговых оболочках типичную воспалительную реакцию, протекающую в отсутствие инфекционного агента, т.е. асептическое нейрогенное воспаление (Goadsby P.J. et al., 2009; Амелин А.В. и др., 2011; Malhotra R., 2016; Messlinger K., Russo A.F., 2018).

Тем не менее, несмотря на очевидный синергизм действия, «личный вклад» каждого из нейропептидов в развитие этого процесса неравнозначен и согласно современным представлениям главную роль в формировании нейрогенного васкулита играет CGRP (Arulmani U. et al., 2004; Messlinger K., 2009). Действительно, электрическая стимуляция тройничного ганглия у людей и животных сопровождается одновременным повышением содержания CGRP и SP в краниальной гемодинамике. Однако на высоте приступа мигрени, КГБ, хронической пароксизмальной гемикрании, тригеминальной невралгии и ГБН уровень CGRP в крови яремной вены достоверно повышается, тогда как концентрация SP остается в норме (Storer R.J. et al., 2004; Edvinsson L., Uddman R., 2005; Link A.S. et al., 2008; Goadsby P.J. et al., 2009). Кроме этого, антагонисты NK1-рецепторов (подтип семейства тахикининовых метаболитных рецепторов, лигандируется SP) *RPR100893* и ланепитант (*LY303870*) угнетали экстравазацию белков плазмы в ТМО на модели нейрогенного воспаления у животных (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Edvinsson L., Uddman R., 2005), но были абсолютно неэффективны у добровольцев ни для купирования мигренозной атаки (May A., Goadsby P.J., 2001), ни для ее профилактики (Goldstein D.J. et al., 2001). В противоположность этому антагонисты CGRP-рецепторов проявляют свою активность не только в эксперименте, но и в клинике – как препараты для abortивной и превентивной терапии мигрени и других первичных ГБ (Schuster N.M., Rapoport A.M., 2017; Ashina H. et al., 2018; Holland P.R., Goadsby P.J., 2018; Maasumi K. et al., 2018).

Есть и другие доказательства участия CGRP в патогенезе цефалгий (Амелин А.В. и др., 2011). Так, в/в инфузия этого пептида вызывает приступ ГБ у пациентов с мигренью и некоторых здоровых добровольцев (Benemei S. et al., 2009; Ashina H. et al., 2018). Повышение концентрации CGRP в крови наружной яремной вены во время атаки мигрени и КГБ прямо

пропорционально коррелирует с интенсивностью и длительностью приступа (Juhasz G. et al., 2005; Link A.S. et al., 2008). Назначение триптанов при обострениях этих заболеваний, в т.ч. и спровоцированных нитроглицерином, не только облегчает боль, но и нормализует плазменный уровень CGRP в интракраниальной циркуляции (Stepien A. et al., 2003; Storer R.J. et al., 2004; Juhasz G. et al., 2005). Есть данные о повышении концентрации CGRP в крови яремной вены и в межприступный период мигрени (Arulmani U. et al., 2004).

Помимо непосредственного участия в индукции нейрогенного воспаления менингеальных сосудов, CGRP вместе с глутаматом и NO выполняет функцию нейромедиатора или как минимум модулятора нейротрансмиссии в первом синапсе тригемино-васкулярной системы, что согласно современным представлениям может даже являться его превалирующей ролью в патогенезе цефалгий (Lambert G.A. et al. 2004; Messlinger K., 2009; Амелин А.В. и др., 2011; Akerman S. et al., 2017; Goadsby P.J. et al., 2017). В пользу этого утверждения свидетельствует ряд наблюдений. Например, было замечено, что ГБ, индуцированная введением CGRP, возникает обычно с запаздыванием и не коррелирует со степенью вазодилатации, что, во-первых, делает маловероятной причину возникновения ГБ только из-за расширения менингеальных сосудов и, во-вторых, определяет наличие у CGRP, как у инициатора ГБ, некоего внесосудистого механизма действия (Lassen L.H. et al., 2008; Panconesi A. et al., 2009). Кроме того, CGRP, апплицированный на ТМО в вазодилатирующих дозах или введенный внутривенно, не вызывает раздражения ноцицепторов и даже не усиливает их ответ на механическую стимуляцию (Levy D. et al., 2005).

Действительно, во время активации тригемино-васкулярной системы происходит высвобождение CGRP как из периферических, так и из центральных отростков нейронов Гассерова узла (Eberhardt M. et al., 2008; Benemei S. et al., 2009; Edvinsson L., 2018; Holland P.R. et al., 2018). В опытах на кошках было показано, что микроионофорез альфа-CGRP в ТЦК вызывает увеличение активности нейронов этого образования, сопоставимое с таковым при ионофорезе глутамата. Блокатор CGRP-рецепторов олцегепант при в/в введении дозозависимо угнетал вызванные как электростимуляцией ТМО, так и внутриядерной микроинъекцией глутамата ответы нейронов ТЦК. Микроионофорез этого препарата, равно как и другого CGRP-антагониста *альфа-CGRP-(8–37)*, непосредственно в СЯТН также сопровождался ингибированием фоновой и глутамат-стимулированной активности клеток этого ядра (Storer R.J. et al., 2004). В другом исследовании, на крысах, олцегепант при в/в назначении ингибировал фоновую активность нейронов СЯТН и их ответы на тепловое раздражение ТМО, а при непосредственной аппликации на поверхность *dura mater* не оказывал эффекта (Fischer M.J. et al., 2005). Этот же препарат при в/в инфузии редуцировал NO-вызванное увеличение активности клеток СЯТН (Koulchitsky S. et al., 2009). Предварительное в/в назначение

олцегепанта достоверно редуцировало экспрессию c-fos в СЯТН, вызванную фациальной инъекцией капсаицина, но не влияло на параллельное накопление фосфорилированной внеклеточно-регулируемой киназы (ERK) в тройничном ганглии, что говорит скорее в пользу центрального (на уровне СЯТН), нежели периферического (на уровне ганглия) механизма действия препарата (Sixt M.L. et al., 2009).

Высвобождение CGRP из периферических и центральных отростков нейронов тройничного ганглия модулируется различными нейромедиаторами и их экзогенными аналогами, в частности серотонином (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Lambert G.A. et al., 2004) и дофамином (Akerman S., Goadsby P.J., 2005), опиоидами (Storer R.J. et al., 2003) и каннабиноидами (Akerman S. et al., 2004; 2007), норадреналином (Hargreaves K.M. et al., 2003) и ацетилхолином (Wess J. et al., 2003), пуринами и кининами (De Logu F et al., 2018), глутаматом (Andreou A.P. et al., 2009), ГАМК (Storer R.J. et al., 2001, 2004) и NO (Lambert G.A. et al., 2004). Многочисленные рецепторы указанных веществ являются действующими или потенциальными мишенями для фармакотерапии ГБ, что подробно освещается в текущем разделе литобзора.

На сегодняшний день разработка таргетных анти-CGRP препаратов представляет собой крайне перспективное направление стратегии качественного развития антицефалгической терапии. К таким фармакологическим агентам относятся так называемые «гепанты» – низкомолекулярные соединения, блокирующие рецепторы CGRP и позиционируемые как потенциальные пероральные препараты купирования (уброгепант и римегепант) или профилактики (атогепант) мигрени, и моноклональные антитела как непосредственно к CGRP (эптинезумаб, галканезумаб и фреманезумаб), так и к его рецептору (эренумаб), рассматриваемые прежде всего в качестве парентеральных превентивных средств (Holland P.R., Goadsby P.J., 2018; Maasumi K. et al., 2018; Edvinsson L., 2018). В 2018 г. эренумаб и галканезумаб под торговыми названиями Aimovig и Emgality, соответственно, получили одобрение FDA и ЕМА как средства профилактики мигрени у взрослых (<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm608120.htm>; <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-emgality-galcanezumab-gnlm-preventive-migraine-adults-4828.html>), остальные препараты пока находятся в разных фазах клинических исследований.

Ацетилхолин

Известно, что некоторые холиномиметики при разных способах введения могут провоцировать развитие ГБ, характеристика которой, впрочем, не всегда соответствует критериям диагностики конкретной нозологической формы цефалгий (Schytz H.W. et al., 2009, 2010). Вместе с тем существуют и диаметрально противоположные данные, свидетельствующие, например, о том, что блокада холинергических влияний индуцирует

развитие приступа ГБ (Ikeda K. et al., 2009), а холиномиметики оказываются эффективными средствами его профилактики (Nicolodi M. et al., 2002; Klapper J. et al., 2005). Механизм развития ГБ, так или иначе связанной с нарушением холинергической медиации, с некоторым упрощением – без учета эффектов ацетилхолина (АХ) на эндокринную, иммунную и другие нейромедиаторные системы – может объясняться его влиянием как на тонус интракраниальных сосудов, так и на болевой процессинг (Schytz H.W. et al., 2009). Поэтому в патогенезе цефалгий АХ, как и большинство других нейромедиаторов, может рассматриваться в качестве вазоактивного вещества и модулятора ноцицепции (Соколов А.Ю. и др., 2017).

АХ является важным самостоятельным регулятором интракраниального кровообращения, оказывая преимущественно вазодилатирующий эффект, который является главным образом эндотелий-зависимым и реализуется через мускариновые холинорецепторы (М-ХР) при участии NO (Hamel E., 2004; Gericke A. et al., 2011). Из всех М-ХР, пожалуй, М5- и М3-подтипы чаще других рассматриваются как основные посредники расслабляющего действия АХ на мозговые сосуды (Yamada M. et al., 2001; Hamel E., 2004). На изолированных кортикальных сосудах человека АХ индуцировал дозозависимую дилатацию, отменяемую ингибитором NO-синтазы, а также М5, М3, в меньшей степени – М1, и слабо – М2/М4 холинолитиками (Elhusseiny A., Hamel E., 2000). Расслабляющий эффект АХ на стенку краниальных артерий позволяет с широких позиций рассматривать его в роли потенциального провокатора приступа ГБ. Следует также отметить, что NO играет фундаментальную роль в патофизиологии цефалгий (Olesen J., 2008; 2010; Steinberg A. et al., 2012), являясь не только сосудорасширяющим агентом, но и мощным стимулятором тригеминальной системы, что может вносить ощутимый вклад в механизм формирования АХ-вызванной ГБ.

АХ может оказывать дуальный эффект на возбудимость сенсорных окончаний тройничного нерва и ноцицептивный процессинг в СЯТН, что зависит от подтипа лигандируемых ХР и вовлечения дополнительных посреднических механизмов. На периферии к числу последних относится способность АХ индуцировать высвобождение эндотелиального NO и вызывать дегрануляцию менингеальных тучных клеток, находящихся в тесном контакте с периваскулярными окончаниями чувствительных и парасимпатических нервов (Schytz H.W. et al., 2009). На сегментарном уровне АХ взаимодействует с другими нейромедиаторами, влияя, в частности, на спинальное высвобождение норадреналина, серотонина, ГАМК и опиоидов, которые в свою очередь могут модулировать выраженность холинергической медиации, т.е АХ может выступать посредником в обеспечении антиноцицептивного и прочих эффектов других транмиттеров. Что касается супрасегментарного уровня ЦНС, то здесь АХ проявляет главным образом свойства центрального анальгетика за счет активации нисходящих проекций структур эндогенной антиноцицептивной системы и торможения восходящего сенсорного потока.

Теоретически и в очень упрощенном представлении всё это означает, что АХ может способствовать как появлению ГБ, так и её прекращению, хотя угнетение болевой трансмиссии представляется более вероятным итогом его мультитаргетного действия (Соколов А.Ю. и др., 2017).

АХ может принимать участие в нейрохимической реализации обезболивающего эффекта как ряда препаратов (НПВС, триптаны), так и некоторых немедикаментозных методов (стимуляция спинного мозга), использующихся для лечения ГБ (Pinardi G. et al., 2003; Schechtmann G. et al., 2008). Вместе с тем место собственно холинергических агентов в терапии цефалгий в настоящее время не определено. Несмотря на оптимистичные экспериментально-клинические данные (Nicolodi M. et al., 2002; Klapper J. et al., 2005), из ныне доступного арсенала средств, избирательно модулирующих медиацию АХ, ни один препарат не используется в схемах лечения ГБ. Единственным фармакологическим агентом из числа нарушающих холинергическую трансмиссию, официально разрешенным к использованию в качестве антицефалгического средства, является ботулинический токсин типа А, заслуженно известный как один из наиболее успешных препаратов для профилактики хронической мигрени. Однако холинергический компонент фармакодинамики ботулотоксина едва ли может рассматриваться как основная и тем более единственная причина его антимигреозной активности (Ramachandran R. et al., 2015; Соколов А.Ю. и др., 2017).

Из-за обилия точек приложения действия АХ в тригемино-васкулярной системе, возможность избирательного фармакологического вмешательства в холинергическую передачу с целью получения антицефалгического эффекта выглядит нелегкой задачей и едва ли будет реализована в ближайшее время. Анализ имеющихся данных позволяет лишь спекулировать, что селективные агонисты нейрональных М2-ХР и агонисты-антагонисты определенных субъединичных подтипов N-ХР могут рассматриваться в качестве потенциальных анальгетиков, однако их гипотетический антицефалгический потенциал потребует тщательного изучения (Соколов А.Ю. и др., 2017).

1.5 Экспериментальные модели цефалгий

Моделирование ГБ в эксперименте на животных необходимо для детального исследования их патогенеза, проведения доклинического скрининга фармакологических субстанций, а также выявления мишеней и изучения механизмов действия различных антицефалгических вмешательств. Подавляющее большинство использующихся методик – речь идет о работе *in vivo* на живых крысах, морских свинках, мышах или кошках – в большей или меньшей степени основан на тригемино-васкулярной теории, что позволяет позиционировать

их именно как «модели мигрени» (Arulmani U. et al., 2006; Eikermann-Haerter K., Moskowitz M.A., 2008; Andreou A.P. et al., 2010; Gupta S., Villalón C.M., 2010; Akerman S. et al., 2013; Munro G. et al., 2017). Однако, поскольку различные формы ГБ имеют единый нейробиологический базис (см. выше), полученные в таких экспериментах данные и сделанные на их основании выводы вполне могут рассматриваться как справедливые для ГБ в целом, т.е. говорить о выраженной нозоспецифичности моделей цефалгий едва ли корректно. Следует отметить, что существуют работы, в которых подчеркивается методический акцент на имитации некоторых патофизиологических особенностей ТАЦ (Akerman S. et al., 2012) или ГБН (Isaak A., Ellrich J., 2011; Nöbel M. et al., 2016). Вместе с тем стоит понимать, что авторы этих трудов несколько лукавят, поскольку в любом случае основным оцениваемым критерием является анализируемая различными способами степень изменения ноцицептивного процессинга в системе тройничного нерва.

Единой классификации экспериментальных моделей мигрени на животных не существует. Тем не менее, с определенным упрощением, все используемые методики можно разделить на следующие группы:

1. Способы изучения преимущественно сосудистого звена тригемино-васкулярной системы (позволяют имитировать нарушения на уровне интракраниальной васкулатуры, происходящие – как полагают – во время приступа мигрени):

а) Модель нейро- и вазогенной дуральной вазодилатации – контроль изменения диаметра ветвей средней менингеальной артерии методом прижизненной микроскопии через «закрытое краниальное окно» в ответ на электрическую стимуляцию ТМО/Гассерова узла (нейрогенная методика) или внутривенное введение различных вазодилататоров (вазогенная методика).

б) Модель нейро- и вазогенного менингovasкулита – определение степени экстравазации меченых протеинов плазмы в *dura mater*, индуцированной указанными выше видами стимуляции.

в) Исследование интракраниальной микроциркуляции – лазерная доплеровская флоуметрия внутричерепного (менингеального) кровотока и оценка его изменений в условиях разномодальной активации тригемино-васкулярной системы.

2. Способы изучения периферического и центральных нейрональных звеньев тригемино-таламического пути (позволяют спровоцировать реакцию нейронов в ответ на усиление ноцицептивного трафика в тригемино-васкулярной системе):

а) Иммуногистохимический метод – оценка c-fos реактивности в нейронах тройничного ганглия, СЯТН и ВЗМЯ в ответ на введение вазоактивных мигрень-релевативных химических провокаторов (CGRP, нитроглицерин) или разномодальное (химическое, механическое, электрическое) раздражение *dura mater*. Параллельно с раздражением дуральных афферентов

может осуществляться измерение уровня нейрохимических маркеров тригеминальной активации (нейропептиды, глутамат) в плазме.

б) Электрофизиологический метод (микроэлектродная техника) – мониторинг фоновой спайковой активности нейронов обозначенных выше структур и их ответов на указанные выше виды стимуляции;

3. Прочие способы:

а) Моделирование распространяющейся корковой депрессии – регистрация химически или механически индуцированной РКД и/или её влияния на тригемино-вазкулярную систему, различные нейрохимические параметры, экспрессию генов, внутриклеточные сигнальные каскады и т.д. (Munro G. et al., 2017; Eising E. et al., 2017; Close L.N. et al., 2018).

б) Моделирование «хронической мигрени» – поведенческие тесты на бодрствующих животных в свободном поведении и контроль биохимических изменений в условиях повторной стимуляции тригемино-вазкулярной системы посредством эпидуральной аппликации «воспалительного супа», хронической инфузии нитроглицерина или повторного назначения abortивных препаратов (попытка индукции состояния, схожего с ЛИГБ) (Chou T.M., Chen S.P., 2018).

в) Генетический метод – оценка сенсорных нарушений на трансгенных животных с врожденными каналопатиями, дефектами рецепторов CGRP и т.д. (Chen S.P. et al., 2016; Eising E. et al., 2017; Munro G. et al., 2017).

Из всего арсенала перечисленных методик электронейрофизиологическая модель *Тригемино-ДуроВаскулярной Ноцицепции* (ТДВН), суть которой заключается во внеклеточной микроэлектродной регистрации фоновой спайковой активности нейронов тройничного ганглия, СЯТН или ВЗМЯ таламуса, а также их ответов на электростимуляцию ТМО, единодушно признается ведущими экспертами в области цефалгологии как наиболее информативный способ имитации и исследования в эксперименте на животных нейробиологических процессов, характерных для ГБ в целом и мигрени в частности. Модель позволяет отслеживать в режиме реального времени возбудимость указанных нейронов в условиях разнообразной стимуляции тригемино-вазкулярной системы и объективно оценивать эффекты любых терапевтических вмешательств, как фармакологических, так и немедикаментозных. Высокая предикционная валидность модели ТДВН дает возможность с определенной уверенностью транслировать полученные на ней результаты в реальную клиническую практику. С другой стороны, хорошая информативность этой методики позволяет проводить обратную трансляцию данных, т.е. из клиники в эксперимент, и изучать нейрональные механизмы действия эффективных антицефалгических препаратов и физиотерапевтических способов лечения ГБ. К недостаткам модели относят сложность её технического исполнения, низкую производительность и

необходимость использования дорогостоящего оборудования, что, впрочем, компенсируется возможностью получения ценных результатов (Arulmani U. et al., 2006; Bergerot A. et al., 2006; Andreou A.P. et al., 2010; Gupta S., Villalón C.M., 2010; Akerman S. et al., 2013; Romero-Reyes M., Akerman S., 2014; Munro G. et al., 2017).

Все эксперименты проведенного исследования выполнялись с использованием модели ТДВН.

Глава 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения исследований использовалась электронейрофизиологическая модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции (ТДВН), адаптированная нами под конкретные экспериментальные задачи. Эта модель основана на современных представлениях о структурно-функциональной организации тригемино-васкулярной системы (ТВС) и её ведущей роли в механизмах формирования цефалгий. Суть методики заключается во внеклеточной микроэлектродной регистрации у наркотизированного животного фоновой активности нейронов тригемино-таламо-кортикального пути и их ответов на разномодальное – электрическое, механическое, химическое или термическое – раздражение соответствующих менингеальных и/или соматических рецептивных полей. В зависимости от постановки регистрирующего электрода, модель позволяет оценивать в различных условиях эксперимента функцию как периферического, так и центральных нейрональных звеньев ТВС и может быть использована для исследования патогенеза ГБ, а также выявления механизмов действия различных фармакологических и немедикаментозных антицефалгических интервенций. Модель в некотором смысле универсальна: она применима как для решения фундаментальных задач, так и в прикладных исследованиях, как на этапе скрининга химических субстанций или физиотерапевтических воздействий с предполагаемыми антимигренозными свойствами, так и при детальном изучении фармакодинамики уже использующихся для лечения цефалгий препаратов. Специалистами отмечается высокая предиктивная валидность этой методики (Akerman S. et al., 2013; Romero-Reyes M., Akerman S., 2014; Munro G. et al., 2017), что позволяет транслировать полученные с её помощью результаты в реальную клиническую практику.

Постановка опытов с использованием модели ТДВН фактически предполагает выполнение неких обязательных действий – стандартных операционных процедур (СОП), которые будут описаны в настоящей главе. В зависимости от конкретных целей отдельных экспериментальных серий, на СОПы накладываются различные факультативные *методические дополнения* (дозы и режимы введения препаратов, особенности протокола эксперимента, способы оценки влияния изучаемой интервенции и т.д.); последние изложены в отдельных подпунктах в последующих главах.

2.1 Лабораторные животные

Работа выполнена в острых опытах на 212 самцах крыс линии Вистар (из биокolleкции питомника Института физиологии им. И.П. Павлова) массой 240-400 г. После доставки из

питомника в лабораторию животным обеспечивали карантин в течение 7-9 дней. В лаборатории крысы содержались в специально оборудованном помещении в клетках размером 60×20×40 см, группами по 4-6 особей, при температуре воздуха 20-24 °С и влажности 45-80%, с сохранением естественного режима «день–ночь». Ежедневно проводили санацию клеток и влажную уборку помещения. Крысы имели свободный доступ к пище (стандартный комбикорм) и воде. В целом условия содержания и использование животных в эксперименте соответствовали требованиям гуманного с ними обращения Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова и локального этического комитета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. В каждой из экспериментальных серий были предприняты все меры для минимизации количества используемых животных.

2.2 Подготовка животного к эксперименту

Общую анестезию животных осуществляли введением смеси уретана («ICN», США, 0,8-1,1 г/кг, в/б) и альфа-хлоралозы («ICN», США, 60-70 мг/кг, в/б). После достижения хирургического уровня наркоза (неподвижность, миорелаксация, отсутствие реакции на сильный болевой стимул), с помощью четырех мягких петель, накладываемых на дистальные отделы конечностей, животное фиксировали на спине, на специальной подогреваемой пластине, соединенной с водяным термостатом (U-10, Германия), и устанавливали ректальный термометр. С целью предотвращения попадания волос в рану, в зоне всех предстоящих кожных разрезов волосяной покров удаляли путем выщипывания или сбривания. Далее через разрез кожи и после расслоения подлежащих тканей, используя тонкие пластиковые трубки, снабженные на свободном конце краном-тройником, производили катетеризацию бедренных вены и артерии (как правило, справа) для введения фармакологических препаратов и регистрации артериального давления соответственно. После этого, посредством соответствующего доступа, выполняли трахеостомию специальной пластиковой трубкой для последующего подключения к аппарату искусственной вентиляции легких (модернизированный аппарат «ВИТА-1», Россия). После ушивания операционных ран в бедренно-подвздошной области и на передней поверхности шеи (рисунок 1, А), животное переворачивали на живот и помещали в стереотаксический аппарат («Медикор», Венгрия) таким образом, что голова была жестко фиксирована по трем точкам, а туловище находилось на подогревающей пластине; артериальную канюлю присоединяли к датчику электронного тонометра (см. рисунок 1, Б).

А



Б

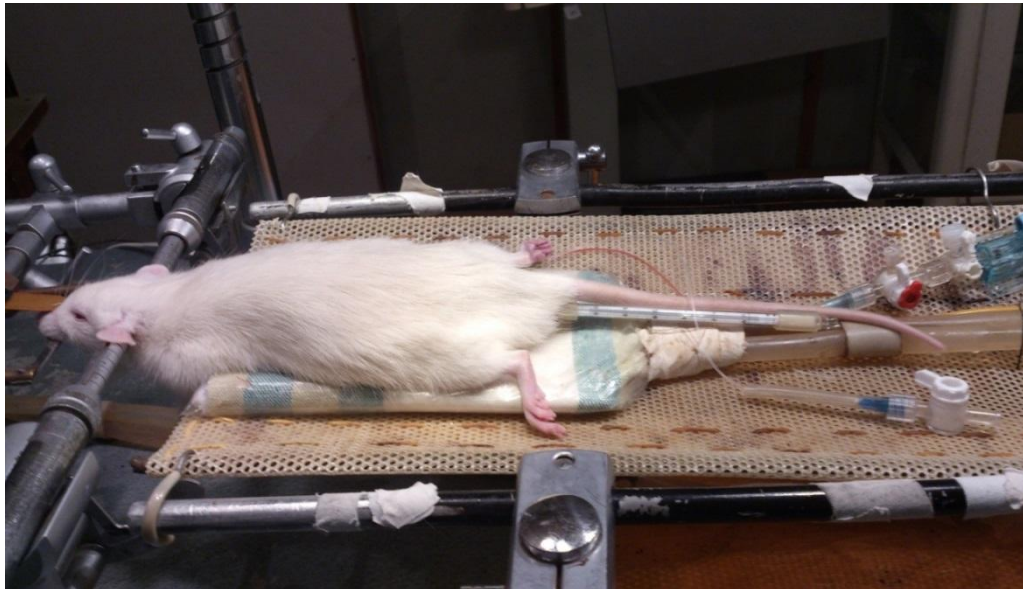


Рисунок 1 – Внешний вид наркотизированного животного на этапах подготовки к эксперименту: А – положение на спине после канюлирования сосудов и установки трахеостомы; Б – положение после фиксации в стереотаксе, артериальная канюля (красная маркировка) подключена к тензодатчику тонометра.

Далее производили сагиттальный разрез кожи примерно от лобной линии до затылка; мягкие ткани отсепаровывали от поверхности черепа до такого состояния, чтобы костные швы и ориентиры (брегма и лямбда) были хорошо видны. Для экспозиции твердой мозговой оболочки (ТМО) с помощью портативной стоматологической бор-машины производили краниотомию в левой теменной области, после чего – с целью предотвращения высыхания до установки стимулирующего электрода – поверхность ТМО закрывали ватным тампоном, смоченным теплым физиологическим раствором.

В сериях опытов по изучению активности нейронов вентрального заднемедиального ядра таламуса (ВЗМЯ) производили краниотомию в правой теменной области с последующим иссечением мозговых оболочек в границах трепанационного окна (рисунок 2).



Рисунок 2 – Внешний вид головы животного на этапе подготовки к опыту по изучению активности нейронов вентрального заднемедиального ядра таламуса.

На фото видны трепанационные окна: слева (ТМО сохранена) – для установки стимулирующего электрода; справа – для введения регистрирующего микроэлектрода. Черная точка на пересечении саггитального и венечного швов – отметка брегмы.

В сериях экспериментов по изучению активности нейронов спинального ядра тройничного нерва (СЯТН) для обеспечения доступа к каудальной части продолговатого мозга и верхним сегментам спинного мозга сагиттальный разрез кожи продолжали до верхнего края лопаток, производили послойное рассечение и разъединение мышц шеи и ламинэктомию первого цервикального позвонка с последующим удалением мозговых оболочек (рисунки 3 и 4).

В сериях экспериментов по изучению эффектов электростимуляции периферических нервов на возбудимость нейронов СЯТН производили дополнительные хирургические манипуляции. Так, в опытах со стимуляцией блуждающего нерва до помещения животного в стереотакс (на этапе доступа к трахее) после установки трахеостомы левый блуждающий нерв отсепаровывали от окружающих тканей и максимально дистально – насколько позволяла операционная рана – пересекали, после чего конец центрального отрезка обвязывали лигатурой. Свободный конец лигатуры продевали в отверстие, расположенное на заостренном конце металлического проводника, которым в направлении изнутри (из операционной раны) кнаружи прокалывали мягкие ткани и кожу, выводя тем самым свободный конец лигатуры наружу в

области заднебоковой поверхности шеи. После этого голову животного фиксировали в стереотаксе, а в зоне выхода лигатуры формировали (по сути, расширяя канал, проделанный проводником) сквозную нишу с внешним диаметром не менее 5 мм, куда – осторожно подтягивая лигатуру – выводили центральный отрезок блуждающего нерва, который укладывали на биполярный электрод крючковидной формы, после чего нишу заливали минеральным маслом. Надежность контакта нерва с электродом верифицировали по факту снижения артериального давления при включении стимулятора и подаче на нерв электрического тока.

В опытах с электростимуляцией большого затылочного нерва (БЗН) до помещения в стереотакс животное фиксировали на правом боку, после чего, отступя примерно 1 см от края уха, производили разрез кожи длиной около 1,5 см, перпендикулярно продольной оси туловища. Далее, тупым способом разделяя ткани и формируя глубокий слепой карман, отсепаровывали фрагмент БЗН длиной порядка 1 см, который после помещения животного в стереотакс укладывали на биполярный электрод крючковидной формы, после чего карман заполняли минеральным маслом (см. рисунок 3). Надежность контакта нерва с электродом верифицировали по факту ответа нейрона СЯТН на электростимуляцию БЗН.

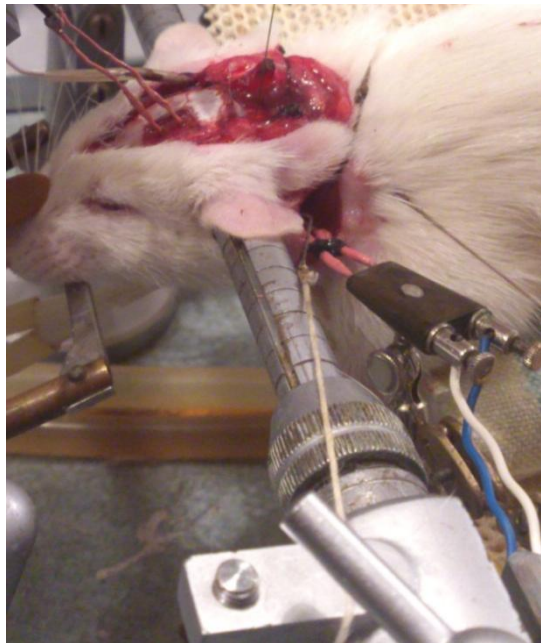


Рисунок 3 – Внешний вид головы животного во время проведения опыта по изучению эффектов стимуляции БЗН на активность нейронов СЯТН.

На фото виден слепой карман, расположенный за левым ухом, в который заведен биполярный электрод для стимуляции БЗН. Выше видны стимулирующий (в контакте с ТМО), пассивный (введен в мышцу шеи) и регистрирующий (погружен в мозг на уровне С1) электроды.

Для устранения артефактов от возможных двигательных реакций при электрической стимуляции ТМО вводили антидеполяризующий миорелаксант (пипекурония бромид, «Гедеон Рихтер», Венгрия, 1,2 мг/кг, в/в) и животное переводили на искусственную вентиляцию легких с частотой 75-100 дыхательных циклов/мин и объемом в пределах 2-4 мл.

В ходе опытов среднее артериальное давление поддерживали в пределах 60-100 мм рт. ст. Для соблюдения должного уровня анестезии и мышечной релаксации на протяжении всего эксперимента по мере необходимости производили дополнительное внутривенное введение смеси анестетиков (болюсы по 30-40 мг/кг уретана + 2-3 мг/кг альфа-хлоралозы) и миорелаксанта (по 0,6 мг/кг пипекурония бромида). Температуру тела животного поддерживали на уровне 37-38 °С.

Выведение животных из эксперимента осуществляли путем в/в инфузии уретана в дозе не менее 3 г/кг. При необходимости проводили забор мозга для последующего гистологического исследования с целью верификации положения кончика регистрирующего микроэлектрода (см. ниже).

2.3 Электрическое раздражение твердой мозговой оболочки и мониторинг нейрональной активности

Для электрического раздражения ТМО использовали накладной биполярный электрод в виде двух тонких (порядка 0,5 мм) изолированных отрезков серебряной проволоки длиной около 3 см, с шаровидными утолщениями на концах диаметром примерно 0,6-0,8 мм, с межэлектродным расстоянием 2-3 мм и сопротивлением около 50 кОм. После установки электрода на поверхность ТМО область трепанационного окна покрывали теплым минеральным маслом. Стимуляцию проводили одиночными прямоугольными импульсами тока силой 0,3-1,0 мА (15-50 В) и длительностью 0,3-1,0 мс с помощью электростимулятора (ЭСУ-2, Россия), снабженного радиочастотной приставкой. Силу стимулирующего тока выбирали в каждом конкретном случае примерно 1,5 порогового значения для вызова реакции нейрона.

Поиск нейронов левого СЯТН проводили на уровне каудальной части продолговатого мозга и первого сегмента цервикального отдела спинного мозга на расстоянии от 0,0 до 3,5 мм каудальнее обех и от 1,5 до 2,5 мм латеральнее средней линии на глубине от 0,2 до 1,3 мм от поверхности мозга (рисунок 4). Поиск нейронов правого ВЗМЯ таламуса осуществляли по стереотаксическим координатам (Paxinos, Watson, 1998) в области, расположенной на 2-4 мм каудальнее брегмы, на 2,5-3,5 мм латеральнее средней линии и на глубине от 4,0 до 6,5 мм от поверхности мозга.

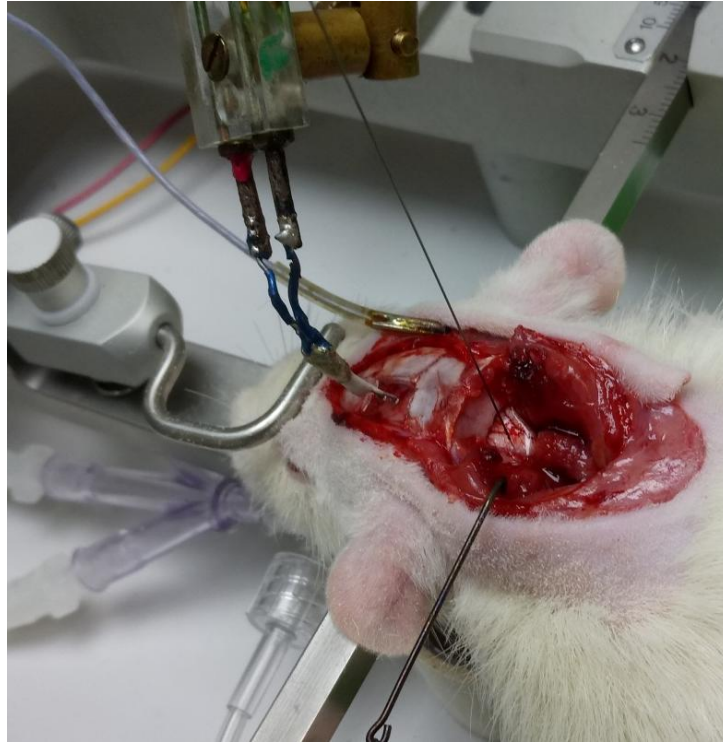


Рисунок 4 – Внешний вид головы животного при проведении серий экспериментов по изучению активности нейронов СЯТН.

На фото видны (слева направо) стимулирующий (в контакте с ТМО в левом трепанационном окне), пассивный (имплантирован в правую височную мышцу) и регистрирующий (погружен в мозг на уровне С1) электроды.

Регистрацию активности нейронов указанных ядер производили внеклеточно с помощью изолированных лаком вольфрамовых микроэлектродов (World Precision Instruments, США) с диаметром кончика 1 мкм и сопротивлением 1 мОм. Погружение микроэлектрода в ткань мозга осуществляли с помощью электронного манипулятора (МП-2, Россия) с шагом 4 мкм. В ряде опытов, после завершения эксперимента и эвтаназии животного, через микроэлектрод пропускали постоянный ток, что позволяло при последующем гистологическом исследовании срезов мозга определить по электролитической метке точное положение его кончика в ядре.

Для регистрации и анализа отбирали только фоновоактивные нейроны, отвечавшие на электрическое раздражение ТМО и механическую стимуляцию разной интенсивности (поглаживание, давление, сжатие и т.д.) кожи морды в области глазницы, переносицы, верхней губы, вибриссной подушки, нижней челюсти, лба и виска. Для нейронов СЯТН электрораздражение ТМО и кожная стимуляция были ипсилатеральными, для клеток ВЗМЯ – контралатеральными. Нейроны, не демонстрировавшие одновременно всех трех указанных качеств, в исследование не включали.

Отводимый микроэлектродом сигнал нейрональной активности после необходимого усиления подавали на вход аналого-цифрового преобразователя (AD-32, Россия) с

последующим вводом в персональный компьютер (рисунок 5). Период оцифровки входного сигнала составлял 25 мкс, полоса пропускания частот – 100-5000 Гц.

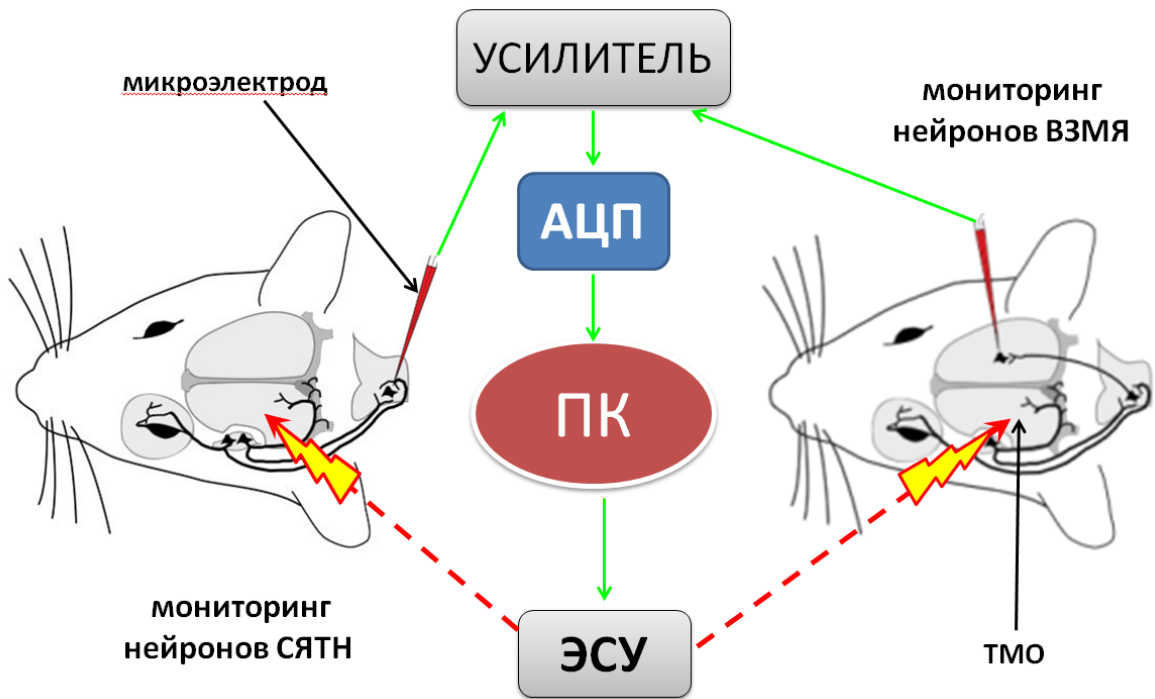


Рисунок 5 – Блок-схема эксперимента.

Сокращения: АЦП – аналого-цифровой преобразователь, ПК – персональный компьютер, ЭСУ – электростимулятор универсальный, ТМО – твердая мозговая оболочка, СЯТН – спинальное ядро тройничного нерва, ВЗМЯ – вентральное заднемедиальное ядро таламуса. Стрелка с «молнией» – электрическая стимуляция ТМО.

Мониторинг и анализ активности исследуемых нейронов, а также управление электрической стимуляцией ТМО осуществляли в режиме реального времени с помощью специальной авторской компьютерной программы Spikes 1.3 (Пантелеев С.С., 2001), позволяющей при произвольном определении порогов амплитуды разрядов нейронов выделять из суммарной записи до трех спайковых последовательностей одновременно с отдельным построением перистимульных гистограмм для каждой из них. Оценку ответов нейронов на электрораздражение ТМО производили по перистимульным гистограммам с постстимульной эпохой анализа длительностью 50-100 мс. Гистограммы накапливали по двадцати последовательным реализациям одиночного электрического раздражения ТМО с частотой следования 1 стимул в 3с (около 0,3 Гц) (рисунок 6).

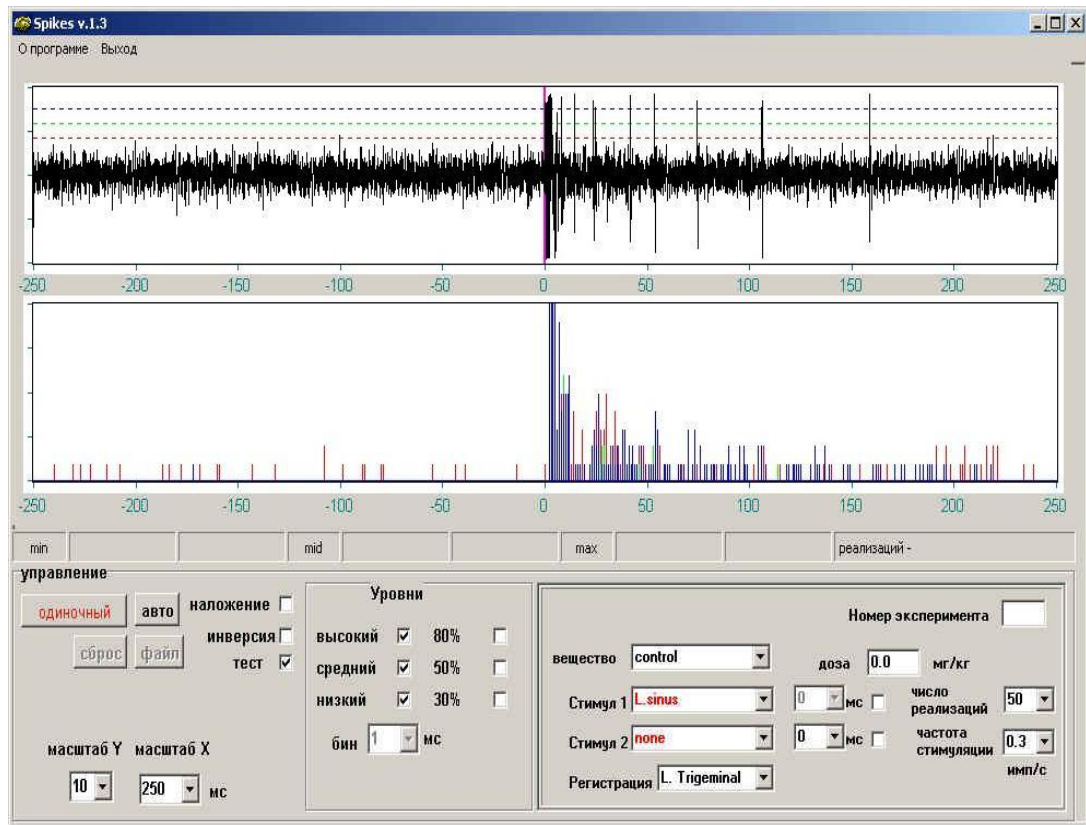


Рисунок 6 – Интерфейс программы регистрации нейрональной активности Spikes 1.3.

В верхнем окне – нативная осциллограмма спайковой активности; в нижнем окне – суммарная перистимульная гистограмма, накопленная по 50 реализациям одиночного электрического раздражения ТМО, бин гистограммы 1 мс. По оси абсцисс – время в мс, 0 – момент электрораздражения; по оси ординат – амплитуда спайков, мВ (верхнее окно) и количество спайков в бине (нижнее окно). Пунктирные линии на верхней записи – регулируемые амплитудные уровни для дифференциальной цифровой селекции спайков.

Спонтанную нейрональную активность оценивали по гистограммам, накопленным в режиме псевдостимуляции, при котором программа – без подачи электрического стимула – анализировала количество спайков в каждом из 50 следующих друг за другом с частотой 1 Гц отрезков непрерывной осциллограммы фоновой активности нейрона длительностью 500 мс.

2.4 Фармакологические средства и дизайн экспериментов

В обобщенном виде протокол эксперимента выглядел следующим образом. После нахождения нейрона, соответствующего условиям отбора (см. выше) и имеющего стабильные показатели фоновой и вызванной электрическим раздражением ТМО активностей, производили их контрольную запись в качестве исходных значений. Далее выполняли некую интервенцию (вводили изучаемое вещество, стимулировали периферический нерв и т.д.), после которой в

течение 1-2 ч через каждые 5-15 мин осуществляли запись спонтанной активности и ответов нейронов. Выводы о влиянии интервенции на фоновую и вызванную активности нейронов делали на основании сравнения полученных через указанные промежутки времени данных с исходными значениями и с результатами контрольной группы (при её наличии).

Конкретные фармакологические агенты, их дозы и режимы назначения, а также протоколы экспериментов (распределение животных по группам, длительность опыта, контрольно-временные точки и т.д.) подробно описаны в разделе «методические дополнения» в последующих главах, посвященных отдельным экспериментальным сериям.

Методика проведения клинического исследования также подробно изложена в соответствующей главе.

2.5 Обработка данных

Первичную обработку данных осуществляли с помощью специально разработанной авторской компьютерной программы SpikesHist3 (Пантелеев С.С., 2001). Программа позволяла строить отдельные перистимульные гистограммы ответов трех нейронов, различающихся по амплитуде спайков, определять средние значения частоты разрядов до и после стимуляции, а также временные параметры пиков на гистограммах. Кроме того, программа позволяла устранять влияние артефакта электрической стимуляции на итоги анализа перистимульных гистограмм (рисунок 7).

Результаты первичного преобразования данных импортировали в программные пакеты «Origin 7.5» (OriginLab, США) и «GraphPad InStat 3.02» (GraphPad Software, США), с помощью которых производили статистическую обработку и графическое оформление результатов экспериментов. Полученные при записи гистограмм частотные характеристики нейрональной активности представляли в виде количества импульсов, либо в секунду (для фоновой активности), либо в пересчете на один электрический стимул (для нейрональных ответов), и, как правило, нормализовали в проценты относительно исходных значений. В таблицах и графиках данные показаны как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Результаты клинического исследования обработаны в программе «GraphPad Prism 6.01» (GraphPad Software, США) и представлены как медиана с межквартильным интервалом ($Me[Q_1-Q_3]$).

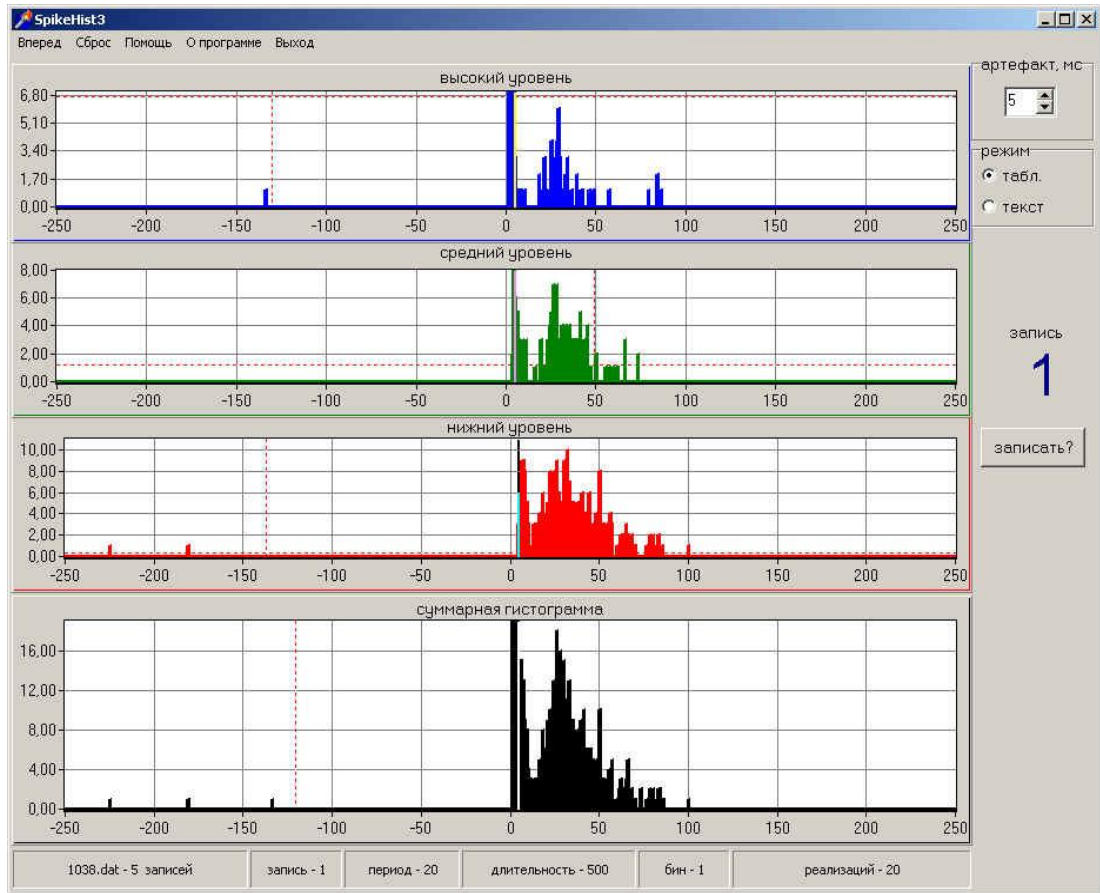


Рисунок 7 – Интерфейс программы предварительной обработки данных SpikesHist3.

В трех верхних окнах интерфейса – перистимульные гистограммы ответов нейронов с различной амплитудой спайков, в нижнем окне – суммарная гистограмма ответов всех нейронов спайковой последовательности без учета их амплитудных характеристик. Гистограммы получены методом накопления 20 реализаций электрического раздражения с частотой 1 стимул в 3 с, бин гистограммы 1 мс. По оси абсцисс – время в мс, 0 – момент раздражения; по оси ординат – количество спайков в бине.

На основании ненормального характера распределения полученных данных, о чем свидетельствуют малые выборки и отрицательные результаты теста Шапиро–Вилка, определение значимости полученных результатов производили с помощью непараметрических статистических методов; для парных выборок использовали тесты Фридмана и Вилкоксона, для непарных – Крускал–Уоллиса и Манна–Уитни. Уровень статистической значимости был установлен как $\alpha=0.05$.

Глава 3

СЕНСИТИЗАЦИЯ НЕЙРОНОВ СПИНАЛЬНОГО ЯДРА ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА КАК КОМПОНЕНТ ПАТОГЕНЕЗА ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

3.1 Нейрофизиологические маркеры сенситизации нейронов тройничного комплекса и влияние на них кеторолака

3.1.1 Введение

Известно, что одним из ключевых звеньев патогенеза мигрени является развитие центральной сенситизации сегментарного уровня, т.е. стойкое повышение возбудимости нейронов чувствительных ядер тройничного комплекса, происходящее в том числе и вследствие длительного увеличения ноцицептивной импульсации из очага асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек (см. подробнее главу 1).

Предполагается, что именно сенситизация нейронов СЯТН определяет некоторые особенности клинической картины мигрени, например, развитие экстракраниальной тактильной аллодинии и прогрессию боли во времени, и является патофизиологической основой механизма хронизации цефалгий (Gallai V. et al., 2003; Goadsby P.J., 2005). Моделирование в эксперименте феномена центральной сенситизации необходимо для максимальной имитации патологического состояния тригемино-вазкулярной системы во время мигренозного приступа, что позволит проводить углубленное изучение нюансов фармакодинамики различных препаратов с известной или предполагаемой антицефалгической активностью.

Ранее уже была доказана принципиальная возможность индукции гипервозбудимости клеток СЯТН провоспалительными агентами, действующими в пределах их дуральных рецептивных полей. В опытах на крысах аппликация *смеси провоспалительных медиаторов* (СПВМ), состоящей из брадикинина, серотонина, гистамина и простагландина E₂ (в англоязычной литературе – inflammatory soup [IS], дословно – «воспалительный суп»), на ТМО сопровождалась длительным увеличением фоновой активности нейронов СЯТН, повышением их чувствительности к разномодальным внешним стимулам и расширением зоны интра- и экстракраниальных рецептивных полей (Burstein R. et al., 1998).

Исследования в условиях экспериментальной сенситизации позволили не только расширить представления о патогенезе мигрени, но и получить новые важные сведения о механизмах действия триптанов и НПВС, являющихся базовыми препаратами для купирования приступа головной боли (Xu H. et al., 2016). В частности, на основе данных об изменениях интра- и экстракраниальной чувствительности при раннем и позднем назначении суматриптана

было выдвинуто предположение о его периферическом действии и отсутствии прямого угнетающего влияния на нейроны СЯТН, что помогло объяснить стратегию его применения у пациентов с аллодинией (Burstein R. et al., 2004; Burstein R., Jakubowski M., 2004). Также в эксперименте был показан угнетающий эффект кеторолака, индометацина и напроксена на фоновую активность сенситизированных нейронов СЯТН и на амплитуду их ответов на механическую и термическую стимуляцию фациальных и дуральных рецептивных полей, что коррелировало с ингибирующим влиянием этих препаратов на проявления кожной аллодинии у пациентов с мигренью (Jakubowski M. et al., 2005, 2007).

В 90-х гг. прошлого века были получены сведения об угнетающем влиянии триптанов на вызванные электрической стимуляцией верхнего сагиттального синуса ответы нейронов СЯТН (Cumberbatch M.J. et al., 1997, 1998; Goadsby P.J., Knight Y., 1997). Следует отметить, что эти эксперименты проводились в обычных условиях, т.е. без предварительной химической «раскрутки» (сенситизации) центральных нейронов. Поскольку электрическое раздражение является удобным стандартизированным способом ноцицептивной стимуляции (Bolton S. et al., 2005), данная методика прекрасно подходит для скрининга и позволяет определить степень влияния препарата с предполагаемой или клинически доказанной антимигренозной активностью на болевую трансмиссию в тригемино-вазкулярной системе. Однако, при всей своей бесспорной информативности, эта модель не имитирует в полной мере те патологические процессы, которые в действительности существуют во время приступа мигрени, и не позволяет проводить углубленное изучение фармакодинамики исследуемых субстанций (Burstein R. et al., 2004; Burstein R., Jakubowski M., 2004).

В то же время в рассмотренных выше исследованиях разных авторов на сенситизированной модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции электрическому раздражению ТМО отводится весьма скромная роль – оно используется только в качестве поискового стимула для первичной идентификации нейронов, в то время как для мониторинга их ответов применяется механическая стимуляция *dura mater*. Таким образом, существует определенный пробел в сведениях о вызванной электрическим раздражением ТМО активности сенситизированных нейронов тройничного комплекса, равно как и о влиянии на нее каких-либо антимигренозных средств. Между тем изменение ответов клеток СЯТН на дуральную электростимуляцию в условиях сенситизации может быть не менее информативным критерием их функционального состояния, чем усиление спонтанной активности и повышение чувствительности кожных рецептивных полей.

Цель настоящего исследования заключалась, во-первых, в изучении динамики ответов тригемино-вазкулярных нейронов 2-го порядка на повторяющееся электрическое раздражение ТМО после предварительной дуральной экспозиции СПВМ, и, во-вторых, в оценке влияния

кеторолака – типичного представителя НПВС – на вызванные указанной стимуляцией ответы сенситизированных нейронов СЯТН. Кроме этого, принимая во внимание данные работы М. Jakubowski и соавт. (2005), мы повторили исследование влияния кеторолака на фоновую активность и пороги возбудимости при механической стимуляции кожных рецептивных полей сенситизированных нейронов СЯТН. Известно, что кеторолак является эффективным средством для купирования головной боли, в том числе и приступа мигрени с симптомами кожной аллодинии, резистентного к терапии триптанами (Young W.B., 2009; Taggart E. et al., 2013; Rao A.S. et al., 2016). Поэтому такой подход позволит не только дополнительно валидировать методику за счет воспроизведения ранее полученных в других лабораторных условиях результатов, но и максимально объективно оценить достоверность вновь выявленного вероятного маркера сенситизации на основании его реакции на кеторолак.

3.1.2 Методические дополнения

Стандартные операционные процедуры (СОПы), т.е. основные этапы подготовки животного к опыту, мониторинг его жизнедеятельности во время эксперимента, правила поиска и принципы отбора нейронов, а также способы сбора и обработки данных подробно изложены в главе 2.

Дополнения к СОПам в рамках протокола данного исследования

После нахождения нейрона, соответствующего условиям отбора, производилась индукция его сенситизации путем нанесения на поверхность *dura mater* СПВМ (смесь 0,5% раствора гистамина, 0,3% серотонина, 0,03% простагландина E2, 0,3% брадикинина, 0,5 % капсаицина при pH 5,5). После 5-минутной экспозиции указанной смеси ТМО отмывалась, и в течение 1 часа осуществлялся мониторинг нейрональной активности. Признаками сенситизации считали увеличение фоновой активности, усиление вызванных электрическим раздражением ТМО ответов и снижение порогов чувствительности при механической стимуляции кожи морды. Если через 60 мин после нанесения СПВМ нейрон демонстрировал как минимум два из трех обозначенных признаков сенситизации, животному вводили кеторолак (2 мг/кг, в/в, n=6, основная группа) или физиологический раствор (в/в, n=6, контрольная группа). После введения препарата в течение последующего часа опять осуществлялся мониторинг нейрональной активности.

3.1.3 Результаты

Общие свойства зарегистрированных нейронов СЯТН

Все зарегистрированные нейроны ($n=12$) локализовались в границах каудальной порции СЯТН и получали конвергентные входы от ТМО и кожи морды, главным образом с областей, соответствующих зонам иннервации 1-й и 2-й ветвей тройничного нерва. Нейроны демонстрировали исходно низкие показатели фоновой активности (1-6 спайков/с), причем средние частоты спонтанных разрядов клеток в группе животных, получавших кеторолак (основная группа, $n=6$), и контрольной (получали физиологический раствор, $n=6$) группе существенно не различались ($P>0,05$, тест Манна–Уитни) и составляли, соответственно, $3,8\pm 1,4$ и $2,2\pm 1,3$ спайков/с. Все нейроны обеих групп стабильно отвечали на одиночное электрическое раздражение ТМО 3-7 разрядами, латентность которых соответствовала активации преимущественно $A\delta$ - и, реже, проведению возбуждения одновременно по $A\delta$ - и С-волокам (рисунок 8, А).

Средние частоты вызванной активности в основной и контрольной группах значимо не различались ($P>0,05$, тест Манна–Уитни) и составляли $20,6\pm 3,0$ и $17,6\pm 1,6$ спайков/с соответственно. Все нейроны обеих групп стабильно отвечали на ипсилатеральную механическую стимуляцию кожи морды (филаменты вон Фрея) пачкой спайков (см. рисунок 8, Б); средние пороги чувствительности к механическому раздражению в основной и контрольной группах значимо не различались ($P>0,05$, тест Манна–Уитни) и составляли $16,5\pm 3,9$ и $14,2\pm 3,4$ г соответственно.

Эффекты аппликации СПВМ на твердую мозговую оболочку

Нанесение СПВМ на поверхность ТМО вызывало немедленное усиление фоновой активности у всех зарегистрированных нейронов (см. рисунок 8, В), значения которой оставались повышенными и после отмывания ТМО. В течение 60 мин после аппликации «супа» средние частоты разрядов нейронов основной и контрольной групп возросли до $10,1\pm 0,8$ и $8,1\pm 0,8$ спайков/с соответственно, что значимо ($p<0,01$, тест Вилкоксона) отличалось от исходных значений в каждой из групп, при этом между группами различий выявлено не было ($P>0,05$, тест Манна–Уитни) (рисунок 9).

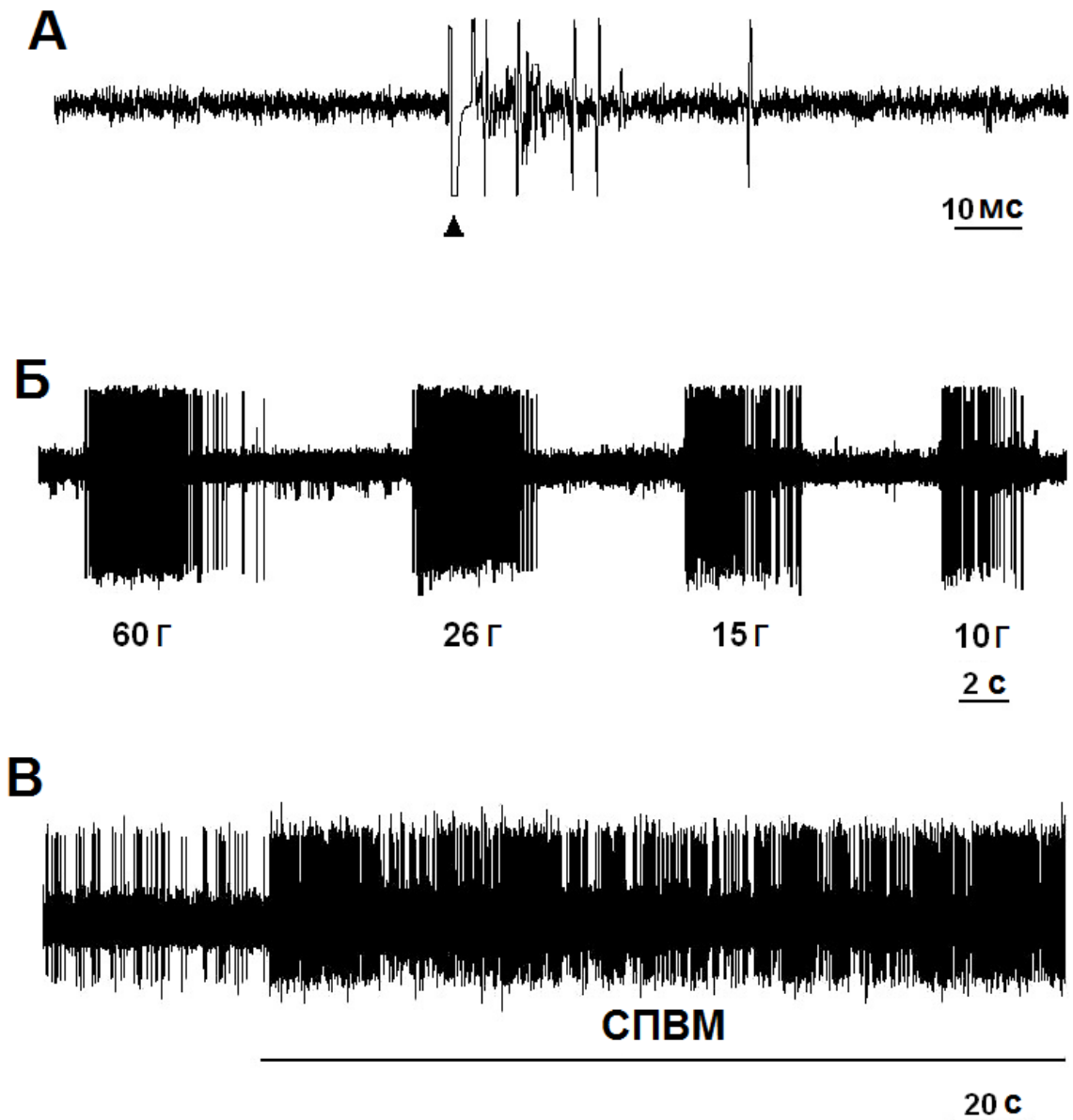


Рисунок 8 – Нативные осциллограммы спайковой активности нейронов СЯТН.

А – типичный ответ нейрона на одиночное электрическое раздражение ТМО; стрелка – момент нанесения стимуляции. *Б* – ответ нейрона на механическую стимуляцию кожных рецептивных полей филаментами вон Фрея; сопротивление каждого филамента указано в граммах (г). *В* – ответ нейрона на нанесение смеси провоспалительных медиаторов (СПВМ) на поверхность ТМО. Горизонтальная линия внизу – время аппликации СПВМ. Под всеми осциллограммами короткими горизонтальными линиями обозначены калибровочные отрезки времени, где «с» – секунды, «мс» – миллисекунды.

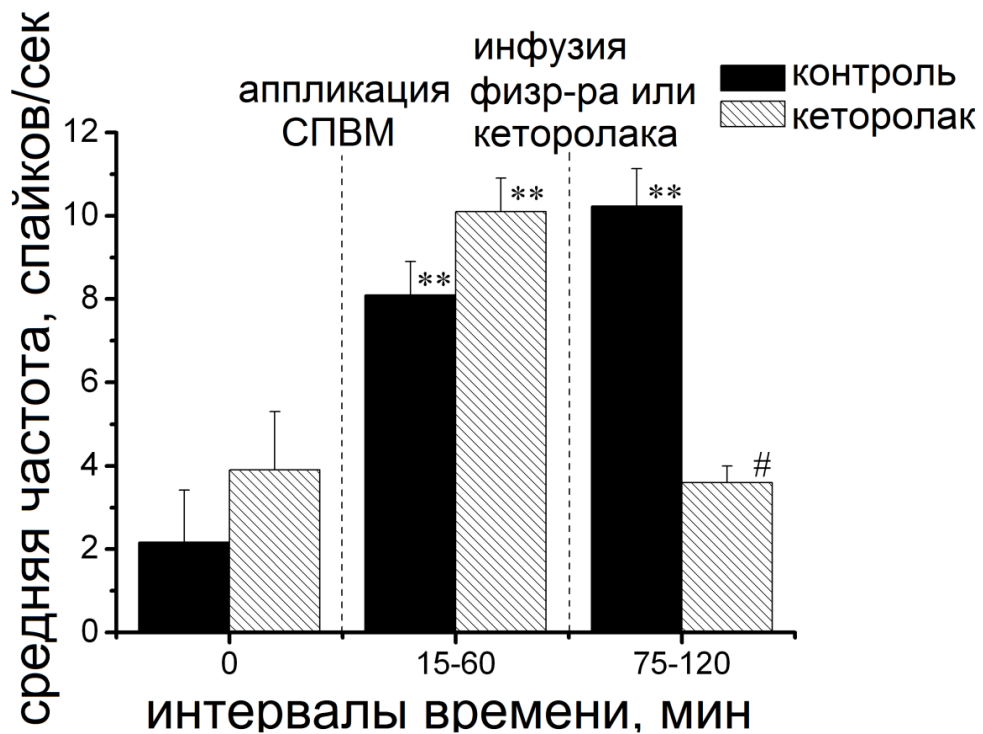


Рисунок 9 – Изменение фоновой активности нейронов СЯТН под действием СПВМ и влияние на неё кеторолака.

Представлено соотношение средних значений (\pm стандартная ошибка среднего, SEM) частот спонтанной нейрональной активности в различные фазы эксперимента в основной ($n=6$, заштрихованные столбики) и контрольной ($n=6$, черные) группах животных. По оси абсцисс – интервалы времени в мин, где 0 – исходные значения, 15-60 – эффект аппликации СПВМ, 75-120 – эффект в/в инфузии кеторолака или физраствора; по оси ординат – средняя частота разрядов нейронов в имп/сек. Вертикальные пунктирные линии – моменты нанесения СПВМ и введения кеторолака или физраствора. ** – изменения значимы при $p < 0,01$ (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными значениями (0 мин), # – изменения значимы при $p < 0,01$ (тест Вилкоксона) по сравнению с 60 мин после отмывания ТМО от СПВМ.

После аппликации СПВМ нейроны обеих групп также демонстрировали стойкое усиление ответов на электростимуляцию ТМО. В течение 60 мин после отмывания ТМО от СПВМ частоты вызванных разрядов в основной и контрольной группах возросли в среднем до $32,8 \pm 0,7$ и $31,7 \pm 2,3$ спайков/с соответственно, что значимо ($p < 0,01$, тест Вилкоксона) отличалось от исходных значений в каждой из групп, при этом между группами различий выявлено не было ($P > 0,05$, тест Манна–Уитни) (рисунок 10; 11, Б).

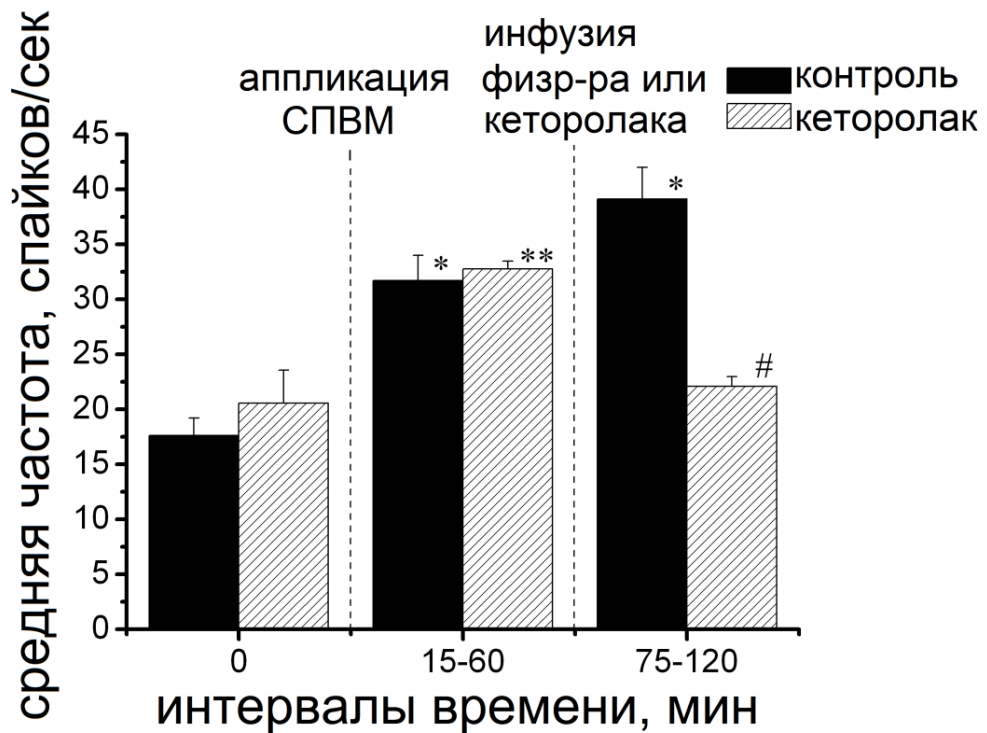


Рисунок 10 – Изменение ответов нейронов СЯТН на электрическое раздражение ТМО под действием СПВМ и влияние на них кеторолака.

Представлено соотношение средних значений (\pm стандартная ошибка среднего, SEM) частот вызванной электростимуляцией ТМО нейрональной активности в различные фазы эксперимента в основной ($n=6$, заштрихованные столбики) и контрольной ($n=6$, черные) группах животных. По оси абсцисс – интервалы времени в мин, где 0 – исходные значения, 15-60 – эффект аппликации СПВМ, 75-120 – эффект в/в инфузии кеторолака или физраствора; по оси ординат – средняя частота разрядов нейронов в имп/сек. Вертикальные пунктирные линии – моменты нанесения «воспалительного супа» и введения кеторолака или физраствора. * и ** – изменения значимы при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными значениями (0 мин), # – изменения значимы при $p < 0,01$ (тест Вилкоксона) по сравнению с 60 мин после отмывания ТМО от СПВМ.

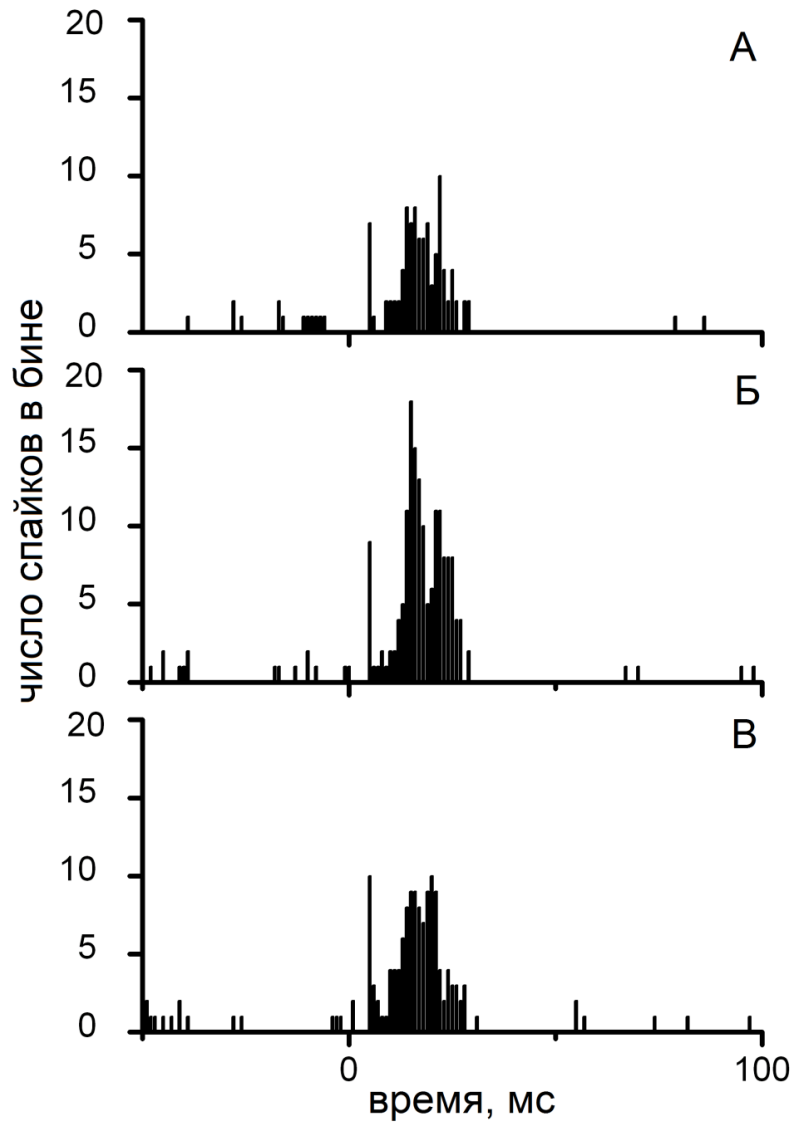


Рисунок 11 – Перистимульные гистограммы ответа нейрона СЯТН основной группы на электрическое раздражение ТМО в разные периоды эксперимента.

Паттерн ответа одного и того же нейрона представлен до нанесения СПВМ на поверхность ТМО (панель А), через 60 мин после прекращения экспозиции СПВМ (панель Б), и через 60 мин после инфузии кеторолака (панель В). Гистограммы накоплены по 20-ти последовательным реализациям электрического раздражения ТМО с частотой 0,3Гц. По оси абсцисс – время в мсек, 0 – момент нанесения электрораздражения, по оси ординат – количество спайков в бине, бин=1 мсек.

Аппликация СПВМ сопровождалась снижением порогов чувствительности зарегистрированных нейронов СЯТН к механической стимуляции их кожных рецептивных полей филаментами вон Фрея (рисунок 12). Так, в контрольной группе после нанесения СПВМ средний порог чувствительности понизился к 30 мин до $12,9 \pm 4,9$ г, а к 60 мин – до $7,2 \pm 1,6$ г. Нейроны основной группы демонстрировали схожий эффект: средний порог их чувствительности понизился к 30 мин до $9,0 \pm 1,1$ г, а к 60 мин – до $8,0 \pm 2,5$ г. В обеих группах,

на 60 мин после окончания действия СПВМ средние значения порогов чувствительности нейронов к механической стимуляции кожи морды существенно ($p < 0,05$, тест Вилкоксона) отличались от исходного уровня, при этом значимых различий между группами выявлено не было ($P > 0,05$, тест Манна–Уитни).

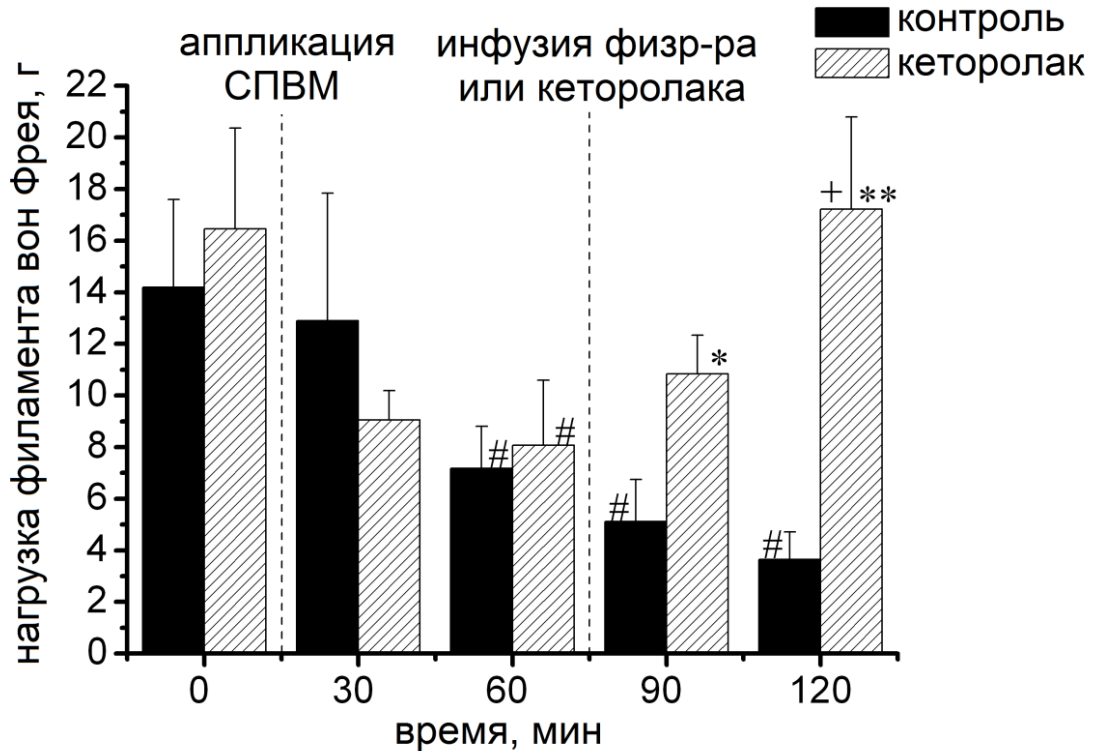


Рисунок 12 – Динамика изменения средних порогов чувствительности нейронов СЯТН к механическому раздражению их кожных рецептивных полей в различные периоды эксперимента.

Данные представлены как среднее значение порогов чувствительности в граммах (\pm SEM) в основной ($n=6$, заштрихованные столбики) и контрольной ($n=6$, черные столбики) группах. По оси абсцисс – время в мин, по оси ординат – нагрузка (сопротивление) филамента вон Фрея в граммах. Вертикальные пунктирные линии – моменты нанесения СПВМ и введения кеторолака или физраствора. * и ** – изменения достоверны при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ (тест Манна–Уитни), соответственно, по сравнению с контролем; # – изменения достоверны при $p < 0,05$ (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными значениями (0 мин); + – изменения достоверны при $p < 0,05$ (тест Вилкоксона) по сравнению со значением перед введением кеторолака (60 мин).

Таким образом, к моменту введения кеторолака или физраствора (60 мин после окончания экспозиции СПВМ), нейроны обеих групп продемонстрировали как минимум два из трех признака центральной сенситизации: увеличение фоновой активности, усиление вызванных электрическим раздражением ТМО ответов и снижение порогов чувствительности при механической стимуляции кожных рецептивных полей.

Влияние кеторолака и физиологического раствора на активность нейронов СЯТН

Внутривенное введение кеторолака сопровождалось постепенным угнетением **фоновой активности** сенситизированных нейронов СЯТН. Через 15 мин после инфузии средняя частота спайков значимо ($p < 0,05$, тест Манна–Уитни) по сравнению с контролем снижалась до $58 \pm 14\%$, а через 60 мин – до $38 \pm 16\%$ относительно уровня до введения препарата (рисунок 13).

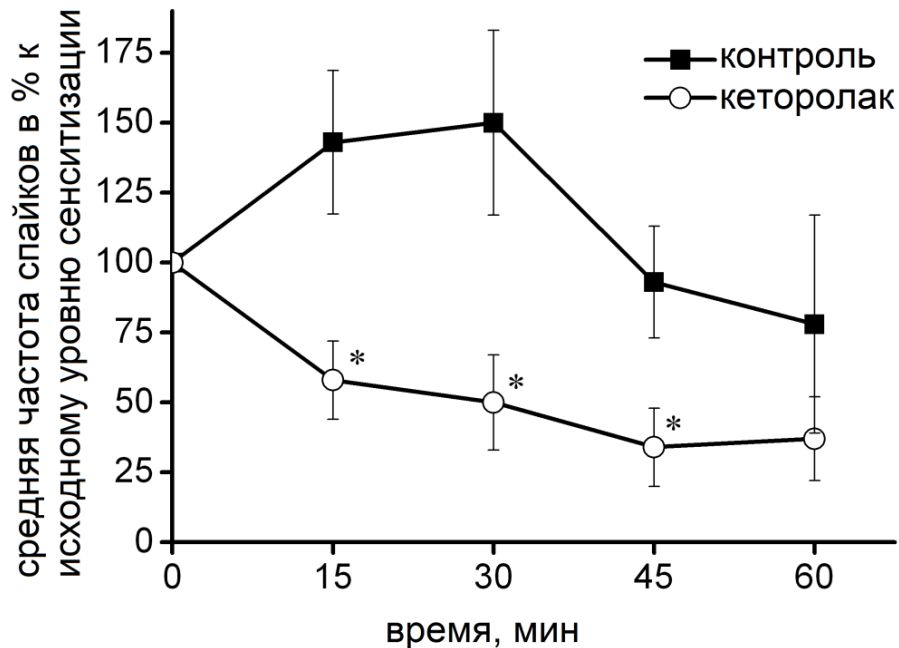


Рисунок 13 – Динамика изменений во времени фоновой активности сенситизированных нейронов СЯТН после введения кеторолака или физиологического раствора.

Данные представлены как среднее значение частот спонтанных спайков в процентах ($\pm SEM$) к моменту времени до инфузии кеторолака ($n=6$, светлые кружки) или физраствора ($n=6$, черные квадраты). По оси абсцисс – время в мин, 0 – момент инфузии кеторолака или физраствора, по оси ординат – средняя частота спайков в % к исходному уровню сенситизации. * – изменения значимы при $p < 0,05$ (тест Манна–Уитни) по сравнению с контролем.

В целом за период времени с 75 по 120 мин после аппликации СПВМ, средняя частота спонтанных разрядов клеток основной группы снизилась до $3,6 \pm 0,4$ спайков/с, что было существенным ($p < 0,01$, тест Вилкоксона) изменением по сравнению с показателями до введения кеторолака, но значимо не отличалось ($p > 0,05$, тест Вилкоксона) от исходных значений (0 мин) до аппликации СПВМ (см. рисунок 9).

В то же время частота спонтанных разрядов нейронов контрольной группы продолжала нарастать вплоть до 30 мин после введения физраствора, где она достигла своего максимального показателя в $150 \pm 33\%$ относительно уровня до введения растворителя (см.

рисунок 13). Далее фоновая активность нейронов группы контроля стала затухать и к концу эксперимента (60 мин) её среднее значение составляло $78 \pm 39\%$ относительно уровня до введения физраствора. В целом за период времени с 75 по 120 мин после аппликации СПВМ, средняя частота спонтанных разрядов клеток контрольной группы достоверно ($p < 0,01$, тест Вилкоксона) повысилась по сравнению с исходными значениями (0 мин) до аппликации СПВМ и составила $10,2 \pm 0,9$ спайков/с, что существенно не отличалось ($p > 0,05$, тест Вилкоксона) от показателей непосредственно перед введением физраствора ($8,1 \pm 0,8$ спайков/с) (см. рисунок 9). Межгрупповой анализ позволил выявить, что подавление фоновой активности после введения кеторолака было значимым по сравнению с контролем в трех точках их тайм-курсов ($p < 0,05$, тест Манна–Уитни) (см. рисунок 13).

Введение кеторолака также сопровождалось постепенным угнетением **ответов сенситизированных нейронов СЯТН на электрическую стимуляцию ТМО** (рисунок 14). Снижение средних частот вызванных спайков к 60-й мин после инфузии кеторолака достигало $63 \pm 4\%$ относительно уровня до введения кеторолака. В период с 75 по 120 мин после аппликации СПВМ, вызванная активность снижалась, в среднем, до $22,1 \pm 0,9$ спайков/с, что было сопоставимо с исходными значениями в начале опыта (0 мин), но значимо ($p < 0,01$, тест Вилкоксона) ниже по сравнению с показателями непосредственно перед введением кеторолака (см. рисунок 10).

В контрольной группе средняя частота вызванной нейрональной активности спустя 15 мин после инфузии физраствора составляла $142 \pm 13\%$ относительно уровня до введения растворителя. В течение последующих 45 мин происходило её постепенное снижение и к концу эксперимента частота вызванных разрядов была $113 \pm 13\%$ от обозначенного уровня. За период с 75 по 120 мин после аппликации СПВМ, средняя частота вызванных спайков составляла $39,1 \pm 2,9$ имп/с, что было существенно выше ($p < 0,05$, тест Вилкоксона) исходных (0 мин) показателей, но значимо не отличалось от значений непосредственно перед введением физраствора. Межгрупповой анализ позволил выявить, что подавление вызванной электростимуляцией ТМО нейрональной активности после введения кеторолака было достоверным по сравнению с контролем в всех точках их тайм-курсов ($p < 0,01$, тест Манна–Уитни) (см. рисунок 14).

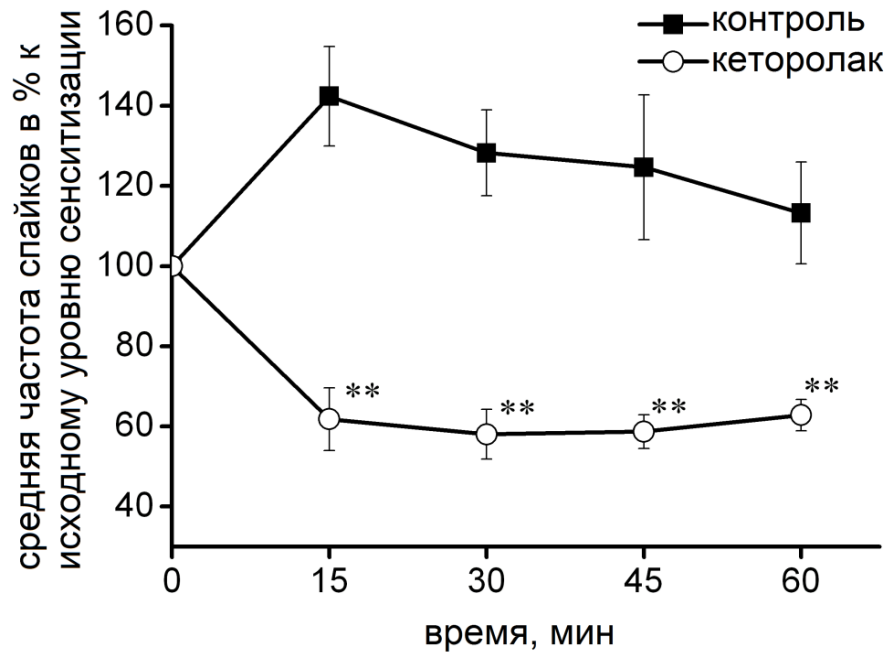


Рисунок 14 – Динамика изменений во времени ответов sensitизированных нейронов СЯТН на электрическое раздражение ТМО после введения кеторолака или физиологического раствора.

Данные представлены как среднее значение частот вызванных спайков в процентах (\pm SEM) к моменту времени до инфузии кеторолака ($n=6$, светлые кружки) или физраствора ($n=6$, черные квадраты). По оси абсцисс – время в мин, 0 – момент инфузии кеторолака или физраствора, по оси ординат – средняя частота спайков в % к исходному уровню sensitизации. ** – изменения значимы при $p < 0,01$ (тест Манна–Уитни) по сравнению с контролем.

Введение кеторолака также сопровождалось восстановлением до исходного уровня сниженных после аппликации СПВМ порогов чувствительности sensitизированных нейронов СЯТН к механической стимуляции филаментами вон Фрея их кожных рецептивных полей (см. рисунок 12). На 60 мин после введения кеторолака, среднее значение порога возросло до $17,2 \pm 3,5$ г, что значимо ($p < 0,05$, тест Вилкоксона) отличалось от показателя непосредственно до введения препарата ($8,0 \pm 2,5$ г) и было сопоставимо с исходным уровнем ($16,5 \pm 3,9$ г) в начале опыта (0 мин). В свою очередь, введение физраствора не влияло на вызванное дуральной аппликацией СПВМ снижение порогов механической чувствительности sensitизированных нейронов контрольной группы: среднее значение порога продолжало прогрессивно уменьшаться и к 60 мин после инфузии физраствора составляло $3,6 \pm 1,1$ г. Межгрупповой анализ выявил, что повышение порогов чувствительности в основной группе было значимым по сравнению с показателями контрольной группы на 30-й ($p < 0,05$) и 60-й ($p < 0,01$, тест Манна–Уитни) минутах после введения кеторолака и физраствора соответственно.

Таким образом, внутривенное введение кеторолака сопровождалось достоверной инверсией признаков сенситизации тригемино-вазкулярных нейронов 2-го порядка, индуцированной дуральной аппликацией СПВМ, а именно восстановлением исходной частоты фоновых и вызванных электростимуляцией ТМО разрядов клеток СЯТН и нормализацией порогов их чувствительности к механическому раздражению кожных рецептивных полей. Инфузия физраствора не оказывала существенного влияния на указанные маркеры центральной сенситизации.

3.1.4 Обсуждение

Проведенное исследование показало, что кратковременная аппликация смеси провоспалительных медиаторов на поверхность ТМО сопровождается не только длительным увеличением фоновой активности нейронов СЯТН и уменьшением порогов их возбудимости при механической стимуляции кожных рецептивных полей, как ранее уже было продемонстрировано другими авторами (Burstein R. et al., 1998; Jakubowski M. et al., 2005; 2007), но и усилением вызванных электрическим раздражением ТМО ответов указанных клеток.

Предполагается, что стойкое усиление спонтанной активности нейронов СЯТН является нейрофизиологическим коррелятом чувства боли у пациентов с мигренью, а степень её повышения отражает интенсивность болевых ощущений (Burstein R., Jakubowski M., 2004). В эксперименте увеличение частоты фоновых спайков непосредственно в период 5-минутной аппликации СПВМ, что характерно в первую очередь для конвергентных нейронов широкого динамического диапазона (Burstein R. et al., 1998; Jakubowski M. et al., 2005), можно объяснить резким возрастанием афферентного потока от раздраженных рецепторов ТМО. Однако повышенная по сравнению с исходными значениями фоновая активность нейронов спинального ядра не только сохранялась, но и продолжала нарастать длительное время после прекращения действия (отмывание *dura mater*) химических агентов на ТМО. По всей видимости, это может быть связано с развитием центральной сенситизации, являющейся прямым следствием сенситизации периферической, исходно индуцированной СПВМ.

При этом необходимо учитывать, что длительное поддержание частоты спонтанных спайков нейронов СЯТН на стабильно высоком уровне является результатом не столько изменения их внутренних свойств, сколько следствием продолжающегося потока сенсорной импульсации от ТМО, поскольку аппликация СПВМ вызывает развитие асептического менингovasкулита, выступающего в роли персистирующего источника периферических ноцицептивных влияний. Именно по этой причине повышение спонтанной активности

нейронов СЯТН едва ли может считаться надежным и специфическим маркером центральной сенситизации.

Действительно, не принимая в расчет угнетение нисходящих тормозных влияний супрасегментарных структур, всякое регистрируемое увеличение спонтанной активности нейронов 2-го порядка может быть обусловлено как их внутренними причинами, т.е. стойким изменением поляризации мембраны (собственно центральная сенситизация), так и нарастанием входящего периферического трафика (Roch M. et al., 2007). Скорей всего, в реальности существует постоянное сочетание этих механизмов со скользящим во времени перераспределением доли участия каждого из них в обеспечении уровня возбуждения указанных нейронов. Поэтому даже несмотря на устоявшееся мнение о том, что центральная сенситизация, единожды развившись, больше не зависит от периферического подкрепления (Goadsby P.J., 2005), вряд ли целесообразно представлять их изолированное друг от друга существование, а полное разделение или, тем более, противопоставление этих понятий является искусственным упрощением ситуации.

В пользу развития центральной сенситизации говорит и выявленный факт уменьшения после дуральной экспозиции СПВМ порогов чувствительности конвергентных нейронов тройничного комплекса при механической стимуляции их фациальных рецептивных полей. Принято считать, что в клинической практике этому экспериментальному феномену соответствует развитие симптомов экстракраниальной аллодинии, отмечаемой в лобно-глазничной области многими пациентами в момент мигренозной атаки (Jakubowski M. et al., 2005; 2007). Поскольку кожные рецептивные поля – в отличие от менингеальных – не подвергались воздействию химических раздражителей, повышение чувствительности нейронов СЯТН к механическому раздражению поверхности морды является следствием изменения их собственных «настроек», а не сдвига перцепции стимула периферическими окончаниями тройничных афферентов. Поэтому снижение порогов реакции клеток СЯТН при тактильном раздражении их экстракраниальных рецептивных полей может рассматриваться в качестве достоверного критерия центральной сенситизации сегментарного уровня.

В проведенном исследовании впервые установлено, что увеличение вызванной электрораздражением ТМО активности спинальных тройничных нейронов может служить самостоятельным валидным маркером центральной сенситизации, дополняющим другие признаки этого состояния, описанные выше.

Ранее в работах других авторов (Burstein R. et al., 1998, 2004; Jakubowski M. et al., 2005, 2007) было продемонстрировано усиление ответов клеток СЯТН только на тактильную механическую стимуляцию ТМО, т.е. развитие интракраниальной аллодинии. Совершенно очевидно, что такая реакция центральных нейронов напрямую зависит от изменений

чувствительности менингеальных окончаний тройничного нерва. При этом необходимо учитывать, что регулярное механическое раздражение ТМО ведет к её травматизации и обеспечивает перманентное поддержание потока сенсорной импульсации с периферии в определенном тоне, что будет дополнительно сенсibiliзировать нейроны СЯТН.

В то же время электрическая стимуляция ТМО позволяет активировать непосредственно само нервное волокно в обход ноцицепторов (Hoskin K.L., Goadsby P.J., 1998), т.е. она принципиально отличается от механического или химического раздражения по механизму инициации афферентного нервного импульса. Действительно, получив механический, химический или термический стимул, периферический рецептор унифицирует его, трансформируя в электрический сигнал – процесс, известный как трансдукция. Электрический же стимул не нуждается в трансдукционной обработке и непосредственно вызывает деполяризацию волокна. Стало быть, сенситизация ноцицепторов, т.е. сенсорных окончаний тройничного нерва, вряд ли будет значимо влиять на его восприятие. Исходя из этих представлений, можно предположить, что ответы нейронов СЯТН на электрическую стимуляцию ТМО будут в первую очередь отражать их внутренние свойства и только во вторую – свойства проводника, т.е. отростков клеток Гассерова ганглия. Конечно, нельзя исключать, что сенситизация нейронов тройничного узла, развивающаяся после дуральной аппликации СПВМ (Levy et al., 2008), может способствовать облегчению проведения электрического стимула от периферии к центральным тригемино-вазкуляльным нейронам, однако эта гипотеза требует отдельного исследования и подтверждения. Нелишним будет заметить, что, аналогично изменениям фоновой активности, повышенная частота вызванных спайков нейронов СЯТН регистрировалась и продолжала нарастать длительное время после прекращения аппликации СПВМ, что также можно объяснить включением центральных механизмов.

Поскольку электрическое раздражение является по своей природе повреждающим, полученные данные о динамике ответов тройничных нейронов 2-го порядка на повторяющуюся электростимуляцию *dura mater* после предварительной экспозиции СПВМ на её поверхности могут свидетельствовать о развитии в тригемино-вазкулярной системе гипералгезии, являющейся прямым следствием периферической и центральной сенситизации. При этом ранее пороговый болевой стимул неизменной интенсивности воспринимается сенситизированными структурами тройничного комплекса как надпороговый, или «гиперболевой» (Goadsby P.J., 2005). Возможно, этим можно объяснить случаи постепенного нарастания интенсивности ГБ у некоторых пациентов во время приступа мигрени.

В проведенном исследовании для валидации нейрофизиологических маркеров центральной сенситизации, как, впрочем, и модели в целом, использовался неселективный

ингибитор ЦОГ кеторолак. Было показано, что его внутривенное введение приводит к угнетению как фоновой, так и вызванной электрическим раздражением ТМО активностей сенситизированных нейронов СЯТН до значений частот их разрядов, сопоставимых с исходным, предшествующим сенситизации уровнем. Одновременно с этим происходит восстановление порогов чувствительности кожных рецептивных полей к механическим стимулам. Вместе с тем инфузия физраствора в контрольной группе не сопровождалась регрессом признаков сенситизации, которые продолжали нарастать вплоть до окончания эксперимента.

Известно, что кеторолак, как и любое НПВС, обладает триадой основных фармакологических эффектов: противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим. С учетом того, что развитие мигренозного приступа может сопровождаться асептическим воспалением сосудов ТМО (Malhotra R., 2016), одними из ключевых медиаторов которого являются простагландины, использование НПВС для купирования приступа головной боли является патогенетически оправданным. Однако, нисколько не умаляя противовоспалительный эффект кеторолака на периферии, необходимо отметить, что в профиле его активности обезболивающее действие является все-таки преобладающим, и едва ли оно реализуется на уровне афферентных окончаний тройничного нерва.

Анализ полученных нами данных позволяет сделать заключение о том, что механизм действия кеторолака связан с угнетением гипервозбудимости нейронов СЯТН, следствием чего является торможение ноцицептивного трафика в вышележащие структуры ЦНС и понижение (нормализация) периферической чувствительности. На практике это проявляется облегчением болевых ощущений и уменьшением признаков кожной аллодинии у пациентов с мигренью после назначения им кеторолака.

Остается открытым вопрос, каким именно образом кеторолак угнетает возбудимость нейронов СЯТН? Здесь может быть как минимум три предположения. Первое связано с тем, что патологическое повышение функциональной активности центральных нейронов сопровождается выраженной экспрессией ЦОГ (Zhu X. et al., 2003), активность которой угнетается кеторолаком. Второе основано на способности НПВС усиливать нисходящие тормозные адрено- и серотонинергические влияния на нейроны задних рогов спинного мозга (Leith J.L. et al., 2007), гомологом которых является СЯТН. И, наконец, третье предполагает наличие у кеторолака, как и у других НПВС (Lee H.M. et al., 2003; Park S.Y. et al., 2007), прямой мембранотропной активности, следствием чего является модулирование работы ионных каналов и восстановление должного уровня поляризации мембраны нейронов.

Таким образом, в проведенном исследовании было продемонстрировано, что развивающаяся после короткой экспозиции на поверхности ТМО провоспалительных

медиаторов центральная сенситизация может быть с высокой степенью надежности определена путем одновременной оценки фоновой активности нейронов СЯТН, порогов их реагирования на раздражение кожных рецептивных полей и ответов на электростимуляцию ТМО. Эти маркеры чувствительны к фармакологическому вмешательству, способному реверсировать состояние сенситизации, в частности, к назначению кеторолака, который используется в клинической практике для купирования головной боли (Taggart E. et al., 2013). Именно совокупность всех 3-х признаков позволяет наиболее точно характеризовать в эксперименте явление центральной сенситизации, если таковая развивается. Очевидно, что все три критерия сенситизации, хоть и под разными углами, но отражают уровень активности одних и тех же нейронов СЯТН, являясь симптомами изменения их возбудимости. Маркеры дополняют друг друга и в своей сумме формируют наиболее объективную картину процессов эскалации и затухания центральной сенситизации после индукции дурального воспаления и назначения ЦОГ-блокатора соответственно. Тайм-курс всех трех признаков изменялся синергично как на этапе индукции и манифестации сенситизации, так и в период ее угнетения кеторолаком, что говорит об их взаимосвязи, дублировании друг друга и может свидетельствовать в пользу общего механизма возникновения.

Результаты представленной серии опытов опубликованы и доступны по ссылке: Sokolov A.Y., Lyubashina O.A., Panteleev S.S., Chizh B.A. Neurophysiological markers of central sensitisation in the trigeminal pathway and their modulation by the cyclo-oxygenase inhibitor ketorolac // Cephalalgia. 2010; 30: 1241-9. doi: 10.1177/0333102410365104.

3.2 Динамика спайковой активности нейронов спинального ядра тройничного нерва в условиях орофациального формалинового теста

3.2.1 Введение

Первичные головные боли (ГБ), прежде всего мигрень и ГБ напряжения (ГБН), нередко сочетаются с болевыми синдромами других локализаций, в том числе и в челюстно-лицевой области (Glaros A.G. et al., 2007; Nixdorf D.R. et al., 2008; Weinberg M.A., Gopinathan G., 2009; Conti P.C. et al., 2016; Graff-Radford S.B., Abbott J.J., 2016; Pihut M. et al., 2016). Большинство патологий этого региона сопровождаются появлением разнообразных болевых ощущений, объединяемых общим термином «орофациальная боль» (ОФБ). При всем многообразии ОФБ их принято делить на три основные этиопатогенетические категории: невровазкулярные, невропатические и костно-мышечные; последние включают в себя боли при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС), миофасциальных поражениях, а также синусо-,

рино- и одонтогенные боли воспалительного или опухолевого генеза (Mitrirattanakul S., Merrill R.L., 2006; Graff-Radford S.B., 2007; Benoliel R., Sharav Y., 2010; Romero-Reyes M., Uyanik J.M., 2014; Shephard M.K. et al., 2014).

Взаимосвязь между ОФБ и ГБ имеет сложный характер, что весьма затрудняет её четкое причинно-следственное интерпретирование и даже является основанием к рассмотрению этих нозологий в рамках единой классификации (Mitrirattanakul S., Merrill R.L., 2006; Benoliel R., Sharav Y., 2010). Например, любые первичные ГБ, включая кластерную боль и пароксизмальную гемикранию, могут иметь нетипичную челюстно-лицевую локализацию, т.е. «маскироваться» под ОФБ, что ведет к диагностическим ошибкам и назначению неправильного и, как следствие, неэффективного лечения (Alonso A.A., Nixdorf D.R., 2006; Gross S.G., 2006; Graff-Radford S.B., 2007; Taub D. et al., 2008; Kari E., DelGaudio J.M., 2008; Debruyne F., Herroelen L., 2009; Bernstein J.A. et al., 2013; Al-Hashel J.Y. et al., 2013; Patel Z.M. et al., 2014; Shephard M.K. et al., 2014). Люди, страдающие мигренью, часто отмечают у себя сопутствующие боли в лице, шумы при работе височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), а также напряжение и болезненность жевательной мускулатуры (Stuginski-Barbosa J. et al., 2010; Yoon MS et al., 2010). Кроме того, у пациентов с первичными ГБ значимо чаще, чем у здоровых лиц, выявляются различные нарушения в челюстно-ротовой области (лимит открывания рта, неправильный прикус, изменение траектории движения нижней челюсти и т.д.), которые расцениваются как ДВНЧС (Bertoli F.M. et al., 2007; Glaros A.G. et al., 2007; Gonçalves D.A., et al., 2010).

С другой стороны, любая патология орофациального региона, включая ЛОР-заболевания, может сопровождаться ГБ классической локализации, что также чревато диагностическими проблемами (Gupta M., Silberstein S.D., 2005; Ramírez L.M. et al., 2005; Bevilacqua Grossi D. et al., 2009; Jones N.S., 2009; Ravindran M., Baraniuk J.N., 2010; Bernstein J.A. et al., 2013; Patel Z.M. et al., 2014; Conti P.C. et al., 2016). При этом саму ГБ правильно расценивать как вторичную, т.е. выступающую в качестве симптома основного заболевания (Lupoli T.A., Lockey R.F., 2007; Graff-Radford S.B., Bassiur J.P., 2014; Graff-Radford S.B., Abbott J.J., 2016). В случае своевременного распознавания такой ситуации и назначения правильного, направленного на первичный очаг лечения, устранение причины может привести к практически полному прекращению ГБ и уменьшению вероятности ее прогрессии и хронизации (Huang H.H. et al., 2008; Cooper V.C., Kleinberg I., 2009). Однако длительная персистенция ОФБ может служить триггером первичной ГБ, т.е. фактором, вызывающим возникновение и поддержание стойкой самостоятельной нозологии, которая уже полностью не исчезнет даже после излечения основного заболевания (Graff-Radford S.B., 2007; Graff-Radford S.B., Bassiur J.P., 2014; Graff-Radford S.B., Abbott J.J., 2016). В этом случае говорят о развитии коморбидного состояния, при

котором сочетание ОФБ и ГБ взаимно утяжеляет течение друг друга (Mitrirattanakul S., Merrill R.L., 2006; Bevilaqua Grossi D. et al., 2009; Gonçalves D.A. et al., 2010; Pihut M. et al., 2016). По некоторым данным, как минимум у половины больных с ведущей жалобой на ОФБ выявляются симптомы сопутствующих ГБ, которые соответствуют по диагностическим критериям ГБН, хронической ежедневной ГБ (ХЕГБ) или мигрени (Dando W.E. et al., 2006; Mitrirattanakul S., Merrill R.L., 2006).

Сравнительно частая коморбидность ОФБ и ГБ теоретически вполне обоснована и объясняется наличием общей иннервации ветвями тройничного нерва интракраниальных структур и костно-мышечных тканей орофациального региона, что обеспечивает схожие патофизиологические механизмы развития обоих болевых синдромов (Ramírez L.M. et al., 2005; Alonso A.A., Nixdorf D.R., 2006; Svensson P., 2007; Graff-Radford S.B., 2010; Benoliel R., Sharav Y., 2010; Romero-Reyes M., Uyanik J.M., 2014; Conti P.C. et al., 2016; Graff-Radford S.B., Abbott J.J., 2016). Косвенным подтверждением этой идеи могут служить данные о том, что терапия ОФБ приводит к улучшению ГБ и, наоборот; при этом часто используются одинаковые препараты (Conti P.C. et al., 2016). Так, лечение пациентов с ДВНЧС и коморбидной ГБН с помощью инъекции ботулотоксина А в жевательные мышцы сопровождалось существенным облегчением симптомов обеих нозологий (Pihut M. et al., 2016), что, по логике, свидетельствует о тесной взаимосвязи между этими заболеваниями. Однако прямых экспериментальных доказательств этого предположения до настоящего времени не было.

Известно, что подходящим методом для моделирования тонической персистирующей боли в орофациальном регионе является формалиновый тест (Clavelou P. et al., 1989, 1995; Pajot J. et al., 2000; Raboisson P., Dallel R., 2004; Luccarini P. et al., 2006). Поведенческий ответ животного после инъекции формалина в носогубную область заключается в интенсивном растирании места инъекции и состоит из двух следующих друг за другом фаз: ранней и поздней (Caruano A. et al., 2010; Lu X. et al., 2009). Первую фазу, продолжительностью не более 3-5 мин, связывают с прямым раздражающим влиянием формалина на ткань. Появление второй фазы, длительностью порядка 30-50 мин, объясняют следствием развития воспаления в очаге введения формалина (Clavelou P. et al., 1989, 1995).

При нейрофизиологическом исследовании после орофациальной инъекции формалина наблюдается схожая с изменением поведения двухфазность усиления спайковой активности конвергентных нейронов СЯТН, получающих сенсорные входы от всего краниофациального региона (Raboisson P. et al., 1991; Raboisson P., Dallel R., 2004; Okamoto K. et al., 2007). Известно, что указанные нейроны играют важнейшую роль в патофизиологии головных болей, модулируя на сегментарном уровне проведение ноцицептивных сигналов от внутричерепных структур в вышележащие образования ЦНС (Goadsby P.J. et al., 2009; Messlinger K., 2009).

Мониторинг реакций клеток СЯТН в ответ на электрическое, механическое или химическое раздражение ТМО и ее сосудов является одним из классических методов исследования ГБ в экспериментах на животных (Burstein R., Jakubowski M., 2004; Storer R.J. et al., 2004; Akerman S. et al., 2007; Lambert G.A. et al., 2009).

Основная цель настоящей работы – попытка имитации состояния коморбидности ОФБ и ГБ и изучение в условиях конвергенции различных болевых потоков активности нейронов СЯТН. Для этого в серии острых опытов на крысах использовалось электрическое раздражение ТМО при одновременном формалин-индуцированном воспалении мягких тканей лицевой поверхности морды, т.е. в одном эксперименте комбинировались две известные модели: орофациальный формалиновый тест и электрофизиологическая модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции.

3.2.2 Методические дополнения

Серия опытов проводилась на 30 крысах линии Вистар массой 300-390 г. После проведения СОПов, описанных в главе 2, у 20 крыс (основная группа) в центр кожного механорецептивного поля регистрируемого нейрона с помощью инсулинового шприца подкожно вводился 5% раствор формалина (изготавливался *ex tempore* из 37% раствора формальдегида) в объеме 50 мкл. После введения иглы и перед началом непосредственно инъекции формалина, с целью обеспечения адаптации животного к повреждающему воздействию и нормализации фоновой активности исследуемого нейрона, выдерживалась пауза длительностью не менее 10 сек. Десять крыс (контрольная группа) получали подкожную инъекцию в рецептивное поле эквивалентного объема физиологического раствора. Мониторинг фоновой активности нейронов СЯТН и их ответов на электрическую стимуляцию ТМО осуществлялся до (0 мин) и через 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105, 120 и 135 мин после введения формалина или физраствора. Во всех экспериментах на каждом животном регистрировался только один нейрон.

3.2.3 Результаты

Общие свойства зарегистрированных нейронов СЯТН

Все исследованные нейроны (n=30) располагались каудальнее задвижки на расстоянии от 0,5 до 1,5 мм, левее средней линии на протяжении от 2,0 до 2,5 мм и на глубине от 0,4 до 1,2 мм от поверхности мозга, что по анатомическим координатам соответствует локации каудального подъядра СЯТН. Все клетки получали ипсилатеральные конвергентные афферентные входы с

ТМО и кожи передней поверхности морды. Все нейроны были исходно фоновоактивными с частотой спонтанных разрядов от 1 до 22 спайков/с (рисунок 15, А). Средняя частота фоновых спайков в основной и контрольной группах значимо не различалась ($P=0,48$, $U=49,0$, тест Манна–Уитни) и составляла $7,5\pm 1,6$ и $7,3\pm 1,6$ спайков/с соответственно.

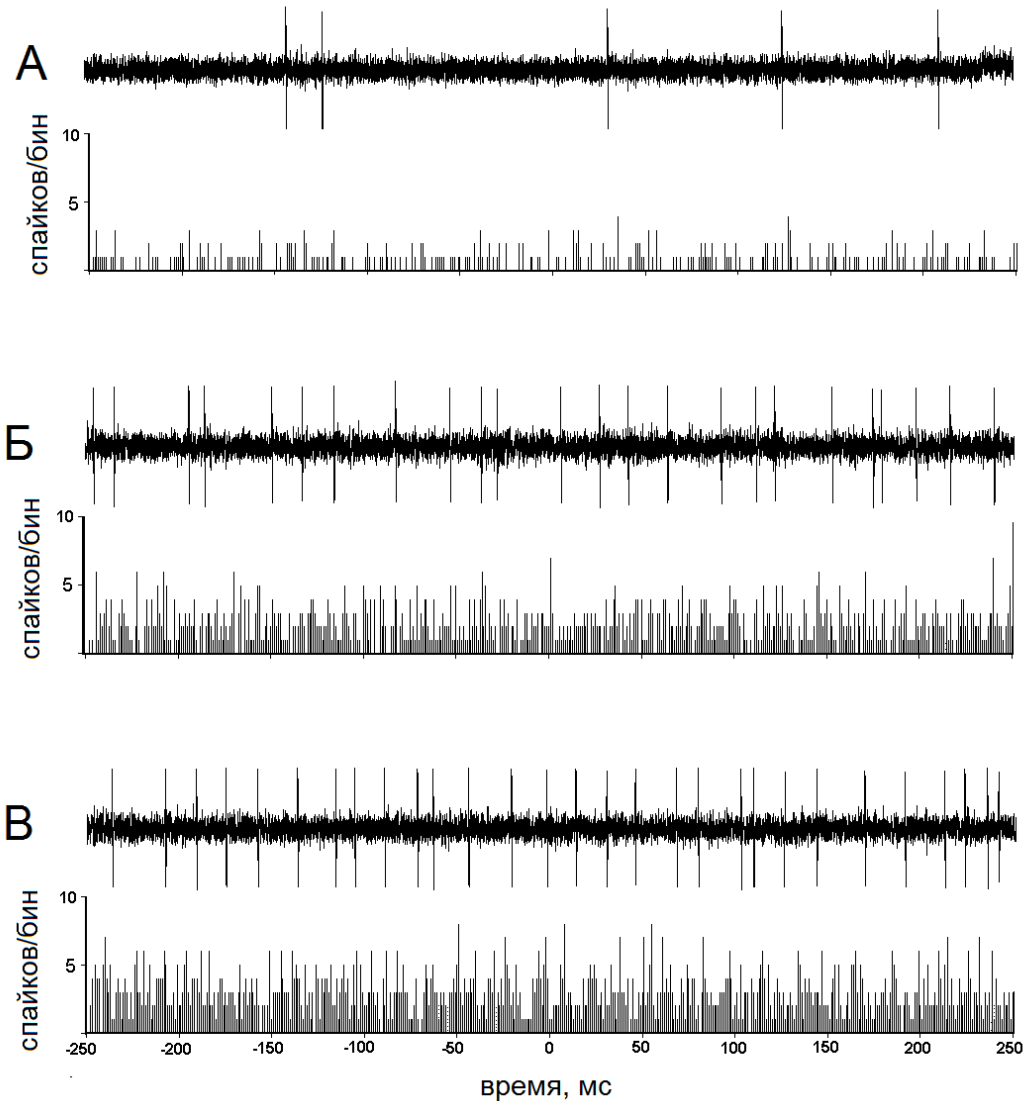


Рисунок 15 – Фоновая активность нейрона СЯТН на разных этапах эксперимента.

На рисунке представлены нативные осциллограммы (вверху каждого фрагмента рисунка) и соответствующие гистограммы (внизу) типичного нейрона СЯТН до (А), через 5 мин (Б) и 90 мин (В) после подкожной инъекции формалина. На гистограммах: по оси абсцисс – время в мс, по оси ординат – количество разрядов нейрона в бине, бин=1 мс. Гистограммы накоплены по 50 реализациям записи отрезков фоновой активности длительностью 500 мс каждый.

Нейроны обеих групп отвечали на ипсилатеральную электростимуляцию ТМО пачкой разрядов с латентностями, соответствующими активации главным образом Аδ-волокон (рисунок 16). Исходно средняя частота вызванных спайков значимо не различалась между основной и контрольной группами ($P=0,82$, $U=52,0$, тест Манна–Уитни) и составляла $4,3\pm 0,4$ и $4,1\pm 0,3$ спайков/стимул соответственно.

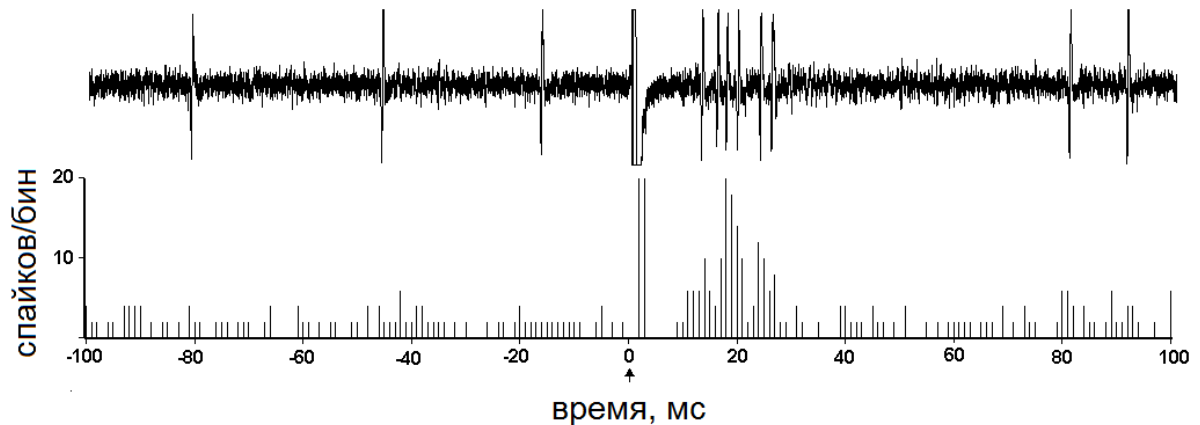


Рисунок 16 – Типичный ответ нейрона СЯТН на электрическое раздражение ТМО.

В верхней части рисунка представлена нативная осциллограмма с участками фоновой (от -100 до 0 мс) и вызванной электростимуляцией ТМО (от 0 до примерно 40 мс) спайковых активностей нейрона СЯТН; в нижней части рисунка – соответствующая перистимульная гистограмма, накопленная по 20 реализациям одиночного электрического раздражения ТМО с частотой $0,3$ Гц. На гистограмме по оси абсцисс – время в мс, стрелка (0) – момент электростимуляции ТМО; по оси ординат – количество спайков в бине, 1 бин= 1 мс.

Все зарегистрированные нейроны имели ипсилатеральные кожные рецептивные поля в периорбитальной области, на спинке носа, в районе вибрисной подушки, на верхней губе и по своим физиологическим характеристикам, т.е. на основании способности реагировать как на повреждающее, так и на тактильное раздражение, относились к клеткам «широкого динамического диапазона» (wide dynamic range, WDR).

Влияние подкожного введения формалина или физиологического раствора на фоновую активность нейронов СЯТН

Подкожная инъекция $0,9\%$ физраствора в область кожных рецептивных полей не вызвала существенных изменений показателей спонтанной активности соответствующих нейронов ($P=0,14$, $Fr=6,8$, тест Фридмана). После введения $0,9\%$ NaCl во всех контрольных точках времени эксперимента средняя частота фоновых спайков значимо не отличалась ($P>0,05$, тест Вилкоксона) от её исходных значений (рисунок 17).

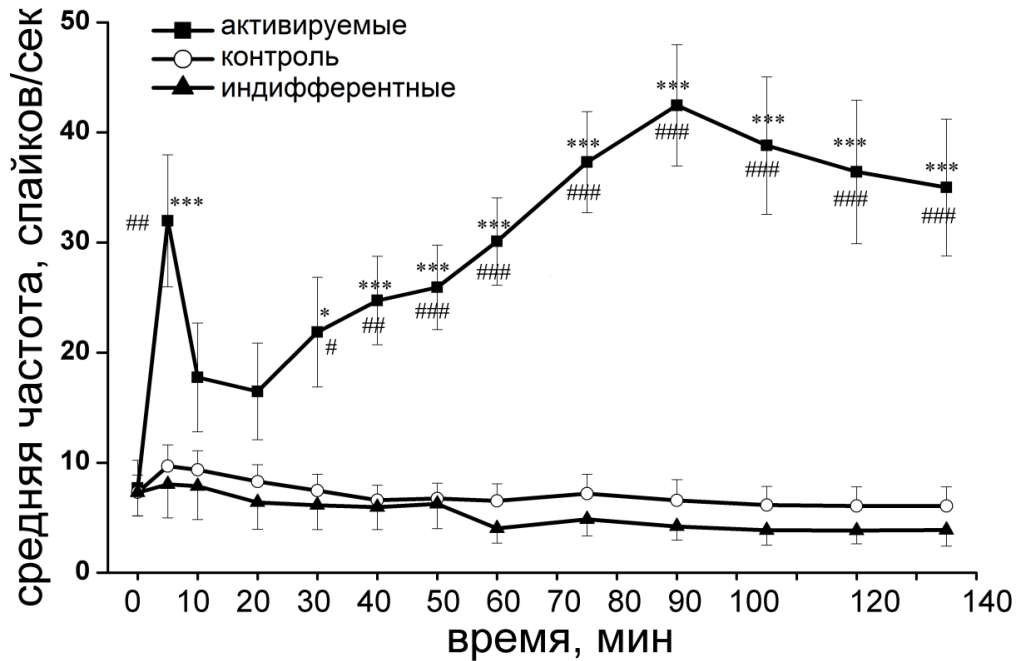


Рисунок 17 – Изменение фоновой активности нейронов СЯГН после введения формалина.

На рисунке показано изменение во времени средних значений частот \pm SEM фоновой активности нейронов СЯГН в основной и контрольной группах. По оси абсцисс – время в мин, по оси ординат – частота разрядов нейронов в спайках/с. Обозначения: черные квадраты – активируемые формалином клетки («респондеры»), черные треугольники – индифферентные к формалину клетки («нон-респондеры»), белые кружки – контроль. Значимость различий показана как: $\#P < 0,05$, $\##P < 0,01$, $\###P < 0,001$ по сравнению с исходными значениями (тест Вилкоксона), $*P < 0,05$, $**P < 0,01$, $***P < 0,001$ по сравнению с контролем (тест Манна–Уитни).

В свою очередь, подкожная инъекция формалина вызывала мощное статистически значимое по сравнению с исходными значениями ($P < 0,0001$, $Fg = 78,2$, тест Фридмана) усиление фоновой активности у 11 (55%) нейронов основной группы, в котором четко прослеживались две фазы (см. рисунок 17). Так, спустя 5 мин после введения формалина, нейроны демонстрировали резкое увеличение средней частоты спонтанных разрядов до $32,0 \pm 6,0$ спайков/с, что значимо отличалось от её исходного уровня перед введением формалина ($P = 0,003$, тест Вилкоксона) и соответствующего показателя клеток контрольной группы в той же временной точке ($9,7 \pm 1,9$ спайков/с, $P = 0,0008$, $U = 12,0$, тест Манна–Уитни). В последующие 15 мин происходило прогрессирующее затухание спонтанной активности, и к 20-й мин эксперимента среднее значение её частоты составляло $16,5 \pm 4,4$ спайков/с, что значимо не отличалось от исходного значения ($P = 0,06$, тест Вилкоксона). С 30-й мин эксперимента начинала постепенно развиваться вторая – длительная – фаза усиления спонтанной активности, которая продолжалась вплоть до завершения опыта (135 мин). Уже на 40-й мин средняя частота спонтанной активности увеличилась до $24,7 \pm 4,0$ спайков/с, что достоверно отличалось как от

исходных значений ($P=0,004$, тест Вилкоксона), так и от соответствующего показателя в контрольной группе ($6,6\pm 1,4$ спайков/с, $P<0,0001$, $U=4,0$, тест Манна–Уитни). Далее частота фоновой активности продолжала нарастать, достигнув своего максимума на 90-й мин эксперимента ($42,5\pm 5,5$ спайков/с), после чего наблюдалось её некоторое понижение, и к концу опыта (135 мин после инъекции формалина) её значение составляло $35,0\pm 6,2$ спайков/с, что значимо отличалось от исходного показателя ($P=0,0002$, тест Вилкоксона) и данных контрольной группы в аналогичной точке тайм-курса ($6,1\pm 1,7$ спайков/с, $P=0,0001$, $U=7,0$, тест Манна–Уитни). В целом в диапазоне 50-135 мин после введения формалина выявлялся максимальный уровень значимости различий между частотами формалин-индуцированной и исходной фоновой активности ($P<0,001$, апостериорный критерий Данна, тест Фридмана). При межгрупповом сравнении в указанный период времени, различия частот спонтанной активности клеток основной и контрольной групп были существенными ($P<0,001$, тест Манна–Уитни) в каждой из точек тайм-курса эксперимента (см. рисунок 17).

Вместе с тем у 9 нейронов основной группы фоновая активность не изменялась ($P=0,19$, $Fr=16,1$, тест Фридмана) после подкожного введения формалина (см. рисунок 17). Во всех контрольно-временных точках эксперимента средняя частота спонтанных спайков существенно не отличалась ни от исходных показателей ($P>0,05$, тест Вилкоксона), ни от соответствующих значений группы контроля ($P>0,05$, тест Манна–Уитни).

Таким образом, на основании влияния подкожного введения формалина на спонтанную активность, в рамках основной группы можно выделить две функционально различные популяции нейронов СЯТН: активирующиеся после инъекции формалина («респондеры») и не реагирующие на его введение («нон-респондеры»).

Влияние подкожного введения формалина или физиологического раствора на ответы нейронов СЯТН при электрической стимуляции ТМО

Подкожное введение физиологического раствора не вызывало существенных изменений интенсивности ответов нейронов СЯТН на электрораздражение ТМО ($P=0,13$, $Fr=8,9$, тест Фридмана) (рисунок 18).

В свою очередь, нейроны-«респондеры», демонстрирующие повышение фоновой активности после подкожного введения формалина ($n=11$), также показывали и существенное усиление ответов на электрораздражение ТМО ($P<0,0001$, $Fr=54,0$, тест Фридмана). При этом динамика изменений во времени фоновой и вызванной активностей носили схожий характер. Так, через 5 мин после назначения средняя частота вызванных спайков подросла до $5,6\pm 0,8$ спайков/стимул, что, впрочем, существенно не отличалось ни от исходного уровня ($P=0,28$, тест Вилкоксона), ни от соответствующего контроля ($P=0,45$, $U=21,0$, тест Манна–

Уитни), с последующим незначительным уменьшением к 10-й мин до $5,3 \pm 0,7$ спайков/стимул (см. рисунок 18, рисунок 19).

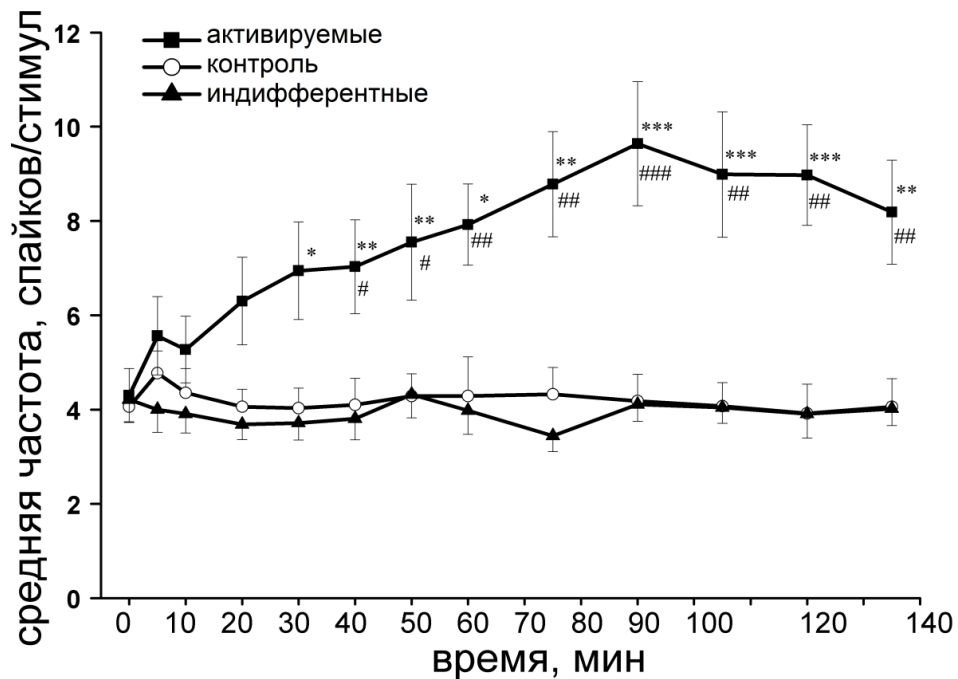


Рисунок 18 – Изменение ответов нейронов СЯТН на электростимуляцию ТМО после введения формалина.

На рисунке показано изменение во времени средних значений частот $\pm SEM$ вызванной электрическим раздражением ТМО активности нейронов СЯТН в основной и контрольной группах. По оси абсцисс – время в мин, по оси ординат – частота разрядов нейронов в спайках/с. Обозначения: черные квадраты – активируемые формалином клетки («респондеры»), черные треугольники – индифферентные к формалину клетки («нон-респондеры»), белые кружки – контроль. Значимость различий показана как: # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$, ### $P < 0,001$ по сравнению с исходными значениями (тест Вилкоксона), * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ по сравнению с контролем (тест Манна–Уитни).

С 20-й мин после введения формалина интенсивность вызванной активности нейронов-«респондеров» начинала прогрессивно нарастать: на 40-й мин частота вызванных разрядов увеличилась до $7,0 \pm 1,0$ спайков/стимул (достоверно по сравнению с показателем на 0 мин при $P = 0,02$, тест Вилкоксона), а на 90-й мин достигла своего максимума, при котором паттерн ответа составлял $9,6 \pm 1,3$ спайков/стимул, что наиболее существенно отличалось от исходных значений ($P = 0,0006$, тест Вилкоксона) (см. рисунки 18, 19).

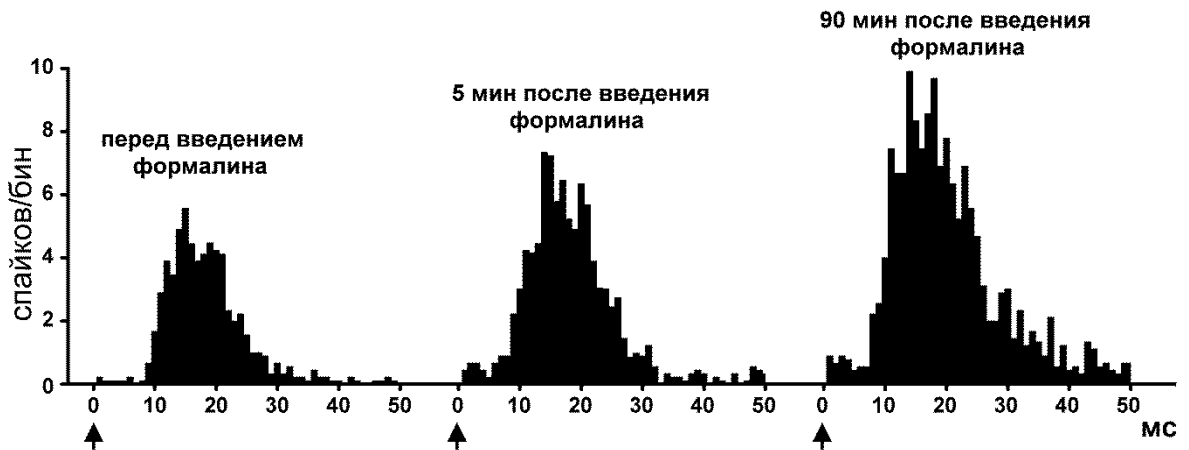


Рисунок 19 – Перистимульные гистограммы типичного ответа нейрона СЯТН на электростимуляцию ТМО до, через 5 и 90 мин после введения формалина

На рисунке по оси абсцисс – время в мс, стрелка (0) – момент нанесения электрического раздражения; по оси ординат – количество спайков в бине, 1 бин=1 мс. Гистограммы накоплены по 20 предъявлениям одиночного электрического раздражения ТМО с частотой 0,3 Гц. Артефакт электрического стимула удален с помощью амплитудного дискриминатора.

За период 105-135 мин вызванная активность уменьшилась в среднем до $8,2 \pm 1,1$ спайков/стимул, что было по-прежнему существенно выше частоты импульсов на 0 мин ($P=0,004$, тест Вилкоксона). Наиболее значимое по сравнению с исходными значениями увеличение частоты вызванных разрядов происходило в диапазоне от 75 до 120 мин после введения формалина ($P<0,001$, апостериорный критерий Данна, тест Фридмана). По сравнению с контролем различия достигали уровня значимости на 30 мин после введения формалина ($P=0,02$, $U=8,0$, тест Манна–Уитни), становились максимальными на 90 мин ($P=0,0003$, $U=0,0$, тест Манна–Уитни) и несколько уменьшались к концу эксперимента ($P=0,006$, $U=3,5$, тест Манна–Уитни).

Не реагирующие на введение формалина повышением фоновой активности нейроны основной группы («нон-респондеры», $n=9$) также не демонстрировали каких-либо изменений интенсивности ответа на электрическое раздражение ТМО ($P=0,19$, $Fr=15,9$, тест Фридмана). Средняя частота вызванных спайков этой популяции клеток в каждой из временных точек эксперимента после инъекции формалина не отличалась ($P>0,05$, тест Вилкоксона) от значений до его введения и была сопоставима ($P>0,05$, тест Манна–Уитни) с соответствующими показателями контрольной группы (см. рисунки 18).

Таким образом, нейроны СЯТН, реагирующие на подкожное введение формалина двухфазным повышением частоты фоновой активности, демонстрировали схожее по характеру изменений во времени увеличение интенсивности ответа на электрическое раздражение ТМО.

3.2.4 Обсуждение

В проведенном нами исследовании впервые показано, что у реагирующих на формалин животных инъекция этого вещества под кожу лицевой поверхности морды сопровождается не только двухфазным увеличением фоновой активности нейронов СЯТН, но и аналогичным усилением их ответов на электрическое раздражение ТМО, причем данные изменения носят схожий по времени возникновения и интенсивности характер. Нечувствительные к формалину крысы не демонстрировали существенных по сравнению с контролем и исходным уровнем значений нейрональных реакций.

Орофациальный формалиновый тест является признанным способом моделирования тонической боли в одноименном регионе, позволяющим исследовать это состояние как в поведенческом (Clavelou P. et al., 1989, 1995; Luccarini P. et al., 2006) так и в нейрофизиологическом аспектах (Raboisson P. et al., 1991; Raboisson P., Dallel R., 2004; Okamoto K. et al., 2007). В свою очередь, электрорадражение ТМО служит валидным экспериментальным методом, позволяющим активировать тригемино-васкулярную систему и имитировать лежащие в основе ГБ патофизиологические процессы (Goadsby P.J., Knight Y., 1997; Storer R.J., Goadsby P.J., 1999; Goadsby P.J. et al., 2002; Storer R.J. et al., 2004; Akerman S. et al., 2007), поскольку ТМО и крупные мозговые сосуды, иннервируемые преимущественно тонкими сенсорными А- δ и С-волоками тройничного нерва, служат основными источниками боли при цефалгиях (Goadsby P.J. et al., 2009, Messlinger K., 2009).

Комбинируя орофациальный формалиновый тест и электрофизиологическую модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции, мы показали, что в условиях персистирующей лицевой боли достоверно облегчается ноцицептивный вход в СЯТН с ТМО, т.е. с интактного рецептивного поля, не подвергшегося воздействию формалина и не являющегося первичным источником боли. Причем по мере нарастания фоновой активности нейронов СЯТН происходило параллельное усиление их вызванных электростимуляцией ТМО ответов, т.е. эти процессы были неразрывно связаны. Однако, в отличие от изменений спонтанной активности, значимое усиление нейрональных ответов на дуральную стимуляцию происходило только во вторую фазу формалинового теста, в то время как колебание их значений в первую фазу было сопоставимо с контролем. Этот факт требует отдельного объяснения.

Ранее было доказано, что развитие второй фазы формалинового теста в первую очередь зависит от сохранности ноцицептивной импульсации с периферии, т.е. из области формалин-индуцированного воспаления, а центральные изменения нейрональной пластичности на сегментарном уровне, если и происходят, то являются в этом процессе второстепенными и, видимо, менее значимыми (Dallel R. et al., 1995; Abbadie C. et al., 1997; Pitcher G.M. et al., 2002).

Кроме того, известно, что длительная повторяющаяся электрическая стимуляция ТМО в целом не приводит к достоверным изменениям интенсивности ответов нейронов СЯТН (Panteleev S.S. et al., 2005) и не вызывает в них феномена «wind-up» (Bolton S. et al., 2005). Однако в состоянии гипервозбудимости, спровоцированной дуральной экспозицией СПВМ, указанные нейроны, наряду с увеличением фоновой активности и редукцией порогов чувствительности к механической стимуляции их кожных рецептивных полей, демонстрируют усиление ответов на электрораздражение ТМО, что может служить дополнительным маркером центральной сенситизации в эксперименте (см. параграф 3.1).

Учитывая все это, мы полагаем, что выявленное нами увеличение вызванной электростимуляцией ТМО активности нейронов СЯТН во вторую фазу может являться результатом изменения их собственных физиологических свойств, т.е. развития центральной сенситизации. Совершенно очевидно, что эти изменения являются прямым следствием тонического ноцицептивного потока из очага формалинового воспаления, индуцирующего устойчивые сдвиги в метаболизме этих клеток. В частности, известно, что хроническое воспаление пульпы зуба вызывает в каудальном подъядре СЯТН персистирующую активацию характерных маркеров сенситизации, а именно внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) и p38 митоген-активируемой протеинкиназы (Worsley M.A. et al., 2014). Персистирующий болевой трафик с периферии не только инициирует, но и поддерживает сенситизацию центральных нейронов, о чем говорит полное сходство изменений тайм-курсов фоновой и вызванной активностей. Однако у повышенной реактивности нейронов СЯТН есть, видимо, и некоторая «порция автономности», не зависящая от периферических влияний. В пользу этого говорят как минимум два факта.

Во-первых, нейроны демонстрируют прогрессирующее по ходу опыта усиление ответов на раздражение ТМО – не обработанного ирритантами рецептивного поля. Понятно, что увеличение возбудимости нейронов СЯТН как самостоятельное явление достаточно сложно дифференцировать от их реакции на резко возросший афферентный поток с периферии. Например, эскалацию фоновой активности указанных клеток во вторую фазу теста можно объяснить продолжающимися периферическими влияниями из очага введения формалина. Однако в связи с тем, что иннервирующие ТМО афферентные волокна не были подвержены, в отличие от подкожных ноцицепторов, местному воздействию формалина, логично предположить, что усиление вызванных электростимуляцией ТМО ответов обусловлено изменением состояния непосредственно центральных нейронов СЯТН. Причем достоверные по сравнению с контролем различия нейрональных реакций на электростимуляцию ТМО в группе реагирующих на формалин крыс развивались только к 30-й минуте эксперимента, что является минимально достаточным временем для индукции центральной сенситизации (Burstein R.,

Jakubowski M., 2004). В полученных нами результатах прослеживается аналогия с данными экспериментов по моделированию сенситизации нейронов СЯТН путем нанесения на ТМО смеси провоспалительных медиаторов. В этих опытах, имитирующих процесс асептического нейрогенного менингovasкулита – одного из ключевых звеньев патофизиологии мигрени – снижение порогов ответов нейронов СЯТН на механическое раздражение ТМО (что объясняется локальным воздействием СПВМ на ноцицепторы ТМО и развитием периферической сенситизации) сочетается с повышением чувствительности и расширением их кожных рецептивных полей (лишенных непосредственного воздействия СПВМ), что является несомненным признаком развития центральной сенситизации (Burstein R. et al., 1998; Burstein R., Jakubowski M., 2004; Jakubowski M. et al., 2005, 2007).

Во-вторых, гиперреактивность нейронов СЯТН регистрировалась даже спустя почти 2 часа после начала второй фазы теста, т.е. это состояние было стойким во времени, что весьма характерно для феномена центральной сенситизации (Burstein R., Jakubowski M., 2004). Причем завершение экспериментов было связано только с определяемым дизайном исследования лимитом отведенного времени, а отнюдь не с затуханием нейрональной активности. В единичном опыте, который проводился без временного ограничения, была зафиксирована вторая фаза продолжительностью почти 3,5 часа! В то же время хорошо известно, что общая длительность поведенческих реакций во второй фазе орофациального формалинового теста, как правило, не превышает 30-35 мин, что может свидетельствовать о прекращении к этому времени действия формалина и затихании болевой импульсации с периферии (Clavelou P. et al., 1989, 1995; Rajot J. et al., 2000; Okamoto K. et al., 2007; Lu X. et al., 2009; Capuano A. et al., 2010).

Известно, что анатомо-физиологической особенностью нейронов СЯТН является получение ими сомато-висцеральных конвергентных афферентных потоков от экстра- и интракраниальных структур, чем объясняется локализация и иррадиация боли при различных краниофациалгиях и что лежит в основе развития коморбидности ОФБ и ГБ (Angus-Leppan H. et al., 1994; Sessle B.J., 2000, 2002; Woda A., 2003; Ramirez L.M. et al., 2005; Nixdorf D.R. et al., 2008). В проведенном исследовании удалось доказать, что персистенция болевого очага в фациальной области способствует выраженному увеличению краниоваскулярного ноцицептивного трафика на сегментарном уровне, по-видимому, за счет развития сенситизации конвергентных нейронов СЯТН, активация которых рассматривается как важнейшая составляющая нейробиологии ГБ. Именно стойкое повышение возбудимости указанных клеток определяет характерную клиническую картину первичных ГБ, например развитие кожной аллодинии при мигрени, и лежит в основе механизмов хронизации цефалгий (Goadsby P.J., 2005). Полученные результаты вносят вклад в понимание патофизиологических процессов, способствующих развитию коморбидности ОФБ и ГБ.

Результаты представленной серии опытов опубликованы и доступны по ссылке:
Sokolov A.Y., Lyubashina O.A., Pantelev S.S. Spinal trigeminal neurons demonstrate an increase in responses to dural electrical stimulation in the orofacial formalin test // J. Headache Pain. 2012 Jan;13(1):75-82. doi: 10.1007/s10194-011-0404-7.

Глава 4

МОДЕЛЬ ТРИГЕМИНО-ДУРОВАСКУЛЯРНОЙ НОЦИЦЕПЦИИ КАК СПОСОБ ИЗУЧЕНИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИМИГРЕНОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ДОКАЗАННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ

4.1 Влияние вальпроевой кислоты на спайковую активность нейронов вентрального заднемедиального ядра таламуса

4.1.1 Введение

Аксоны нейронов СЯТН формируют восходящие связи с различными субкортикальными областями мозга, однако их главной надсегментарной проекцией является таламус (Craig A.D., 2003, 2004; Ikeda T. et al., 2003; De Chazeron I. et al., 2004; Nosedá R. et al., 2008, 2011), который служит последней релейной инстанцией в передаче ноцицептивного сигнала соматосенсорным зонам коры. Нейроанатомическими (Guy N. et al., 2005; Liu Y. et al., 2009; Edvinsson L., 2011; Nosedá R. et al., 2011) и нейрофизиологическими (Craig A.D., Dostrovsky J.O., 2001; Shields K. G., Goadsby P. J., 2005, 2006; Burstein R. et al., 2010) исследованиями на животных установлено, что одной из основных таламических структур, получающих афферентацию от краниофациального региона, является вентральное заднемедиальное ядро (ВЗМЯ) вентробазального комплекса, содержащее нейроны 3-го порядка в цепи проведения чувствительной информации от интра- и экстракраниальных тканей к коре. Данные нейровизуализации, полученные с помощью позитронно-эмиссионной или магнитно-резонансной томографии у пациентов во время приступов головной боли, подтверждают непосредственное участие этого образования в патогенезе мигрени (Afridi S.K. et al., 2005; Afridi S.K., Goadsby P.J., 2006; Borsook D. et al., 2006; Burstein R. et al., 2010).

Учитывая приведенные выше факты, неудивительно, что в последние годы ВЗМЯ нередко рассматривается как одна из мишеней терапевтического действия различных антимигренозных лекарственных средств, причем как превентивного, так и abortивного рядов. Действительно, в серии нейрофизиологических экспериментов было показано, что спайковая активность таламо-кортикальных нейронов ВЗМЯ угнетается пропранололом и атенололом (Shields K.G., Goadsby P.J., 2005), наратриптаном (Shields K.G., Goadsby P.J., 2006), топираматом (Andreou A.P., Goadsby P.J., 2011) и олцегепантом (Summ O. et al., 2010) при их местном (микроионофорез в ядро) и/или внутривенном введении. Это свидетельствует о том, что одним из компонентов фармакодинамики указанных препаратов при лечении мигрени является

торможение проведения ноцицептивной информации по тригемино-таламо-кортикальному пути на уровне таламических ядер.

Аналогичным свойством обладает также и вальпроат – высокоэффективный и хорошо изученный ГАМК-ергический антиконвульсант с богатым опытом успешного клинического применения как для профилактики (Mathew N.T., 2001; Corbo J., 2003; Freitag F.G., 2003; Bidabadi E., Mashouf M., 2010; D'Amico D., 2010; Lovell B.V., Marmura M.J., 2010), так и для купирования (Mathew N.T. et al., 2000; Edwards K.R., et al., 2001; Stillman M.J. et al., 2004; Leniger T. et al., 2005; Shahien R. et al., 2011) мигренозного приступа. Так, в опытах на наркотизированных пентобарбитоном натрия крысах было продемонстрировано, что вальпроат при микроионофоретическом введении в ВЗМЯ ингибирует ответы нейронов этого образования на электрическую стимуляцию верхнего сагиттального синуса и интраталамический микроионофорез глутамата (Andreou A. et al., 2010). Это позволяет делать вывод о способности вальпроата подавлять ноцицептивную трансмиссию локально в ВЗМЯ при тригемино-дуроваскулярной активации, что может частично объяснять нейрофизиологический механизм реализации его клинической антимигренозной эффективности.

Вместе с тем методика ионофореза имеет ряд недостатков, являющихся прямым следствием местного способа введения изучаемого препарата и потому не позволяющих в полной мере – с учетом системного метаболизма – оценить его эффекты (Andreou A. et al., 2010). Кроме этого, ионофорез совершенно не имитирует реальную клиническую ситуацию, связанную с парентеральным назначением лекарственного средства. Следовательно, вопрос о влиянии вальпроата на активность нейронов ВЗМЯ при его системном назначении остается открытым. Вполне очевидно, что данные об эффектах препарата на нейрональную активность в пределах исследуемой нейроанатомической мишени при системном и местном ионофоретическом способах его введения будут органично дополнять друг друга и в совокупности давать исчерпывающую информацию о механизме действия этого вещества.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение влияния вальпроата на вызванные электростимуляцией ТМО ответы нейронов ВЗМЯ при его в/в введении, причем для определения дозозависимости и длительности действия препарата использовались два режима дозирования: болюсный (разовая инфузия) и кумулятивный (повторное введение фиксированной дозы через равные промежутки времени). Кроме того, для получения завершенной характеристики эффектов вальпроата на функциональную активность нейронов ВЗМЯ изучалось также его действие и на фоновые разряды указанных клеток. При этом, учитывая ГАМК-позитивные свойства вальпроевой кислоты, с целью минимизации риска получения ложноположительных результатов и дальнейшего их, возможно, ошибочного трактования, для анестезии животных использовались препараты небарбитуровой группы,

лишенные характерного для барбитуратов выраженного ГАМК-миметического механизма действия (Drafts B.C., Fisher J.L., 2006; Fisher M.T., Fisher J.L., 2010; Chau P.-L., 2010).

4.1.2 Методические дополнения

Серия опытов проводилась на крысах линии Вистар (n=31) массой 300-380 г. **Основная группа** (n=16) внутривенно получала вальпроевую кислоту («Конвулекс», Gerot Pharmazeutika, Австрия). Использовали два режима дозирования: *болюсный* (разовая инфузия в дозе 300 мг/кг в объеме 1 мл в течение 1 мин, n=8) и *кумулятивный* (трехкратное введение фиксированной дозы 100 мг/кг в объеме 0,3 мл через каждые 30 мин, n=8). **Контрольная группа** (n=15) внутривенно получала эквивалентные объемы физраствора, согласно либо болюсному (n=7), либо кумулятивному (n=8) режимам назначения. Таким образом, в основной и контрольной группах было по две субпопуляции животных, с каждой из которых работали по отдельному протоколу. В каждом случае исходный – т.е. до введения вальпроата или физраствора – уровень фоновой активности нейронов ВЗМЯ и их ответов на электростимуляцию ТМО оценивался троекратно с интервалом 5 мин (-10, -5, 0 мин). При наличии сравнительно устойчивых исходных показателей животному вводили исследуемый препарат или физраствор, эффекты которых на нейрональную активность оценивали через каждые 5-15 мин после их инфузии. На каждом животном регистрировался только один нейрон.

4.1.3 Результаты

Общие свойства зарегистрированных нейронов

В серии опытов была зарегистрирована активность 31 нейрона латеральной части правого ВЗМЯ. Отобранные для исследования клетки локализовались в области ядра в пределах следующих координат: 2,5-3,5 мм каудальнее брегмы, 2,5-3,3 мм правее средней линии, на глубине 4,6-5,5 мм от поверхности мозга (рисунок 20, А). Все нейроны получали контралатеральные конвергентные афферентные входы от ТМО и кожных рецептивных полей (см. рисунок 20, Б), расположенных на вибриссной подушке (n=17), спинке и кончике носа (n=5), верхней губе (n=5) и нижней челюсти (n=4) и по своим нейрофизиологическим свойствам классифицировались как клетки широкого динамического диапазона. Нейроны характеризовались преимущественно пачечной фоновой активностью с частотой 5-28 (в среднем $11,2 \pm 2,1$) спайков/с (см. рисунок 20, В). Все нейроны отвечали на одиночную электрическую стимуляцию ТМО паттерном из 4-12 разрядов (в среднем $7,2 \pm 1,0$ спайков/стимул) со средней латентностью $12,1 \pm 0,3$ мс (см. рисунок 20, Г). Клетки основной и

контрольной групп исходно не различались ни по частоте спонтанных импульсов ($P=0,36$, $KW=3,22$, тест Крускала–Уоллиса), ни по интенсивности ответа на электростимуляцию ТМО ($P=0,19$, $KW=4,81$, тест Крускала–Уоллиса).

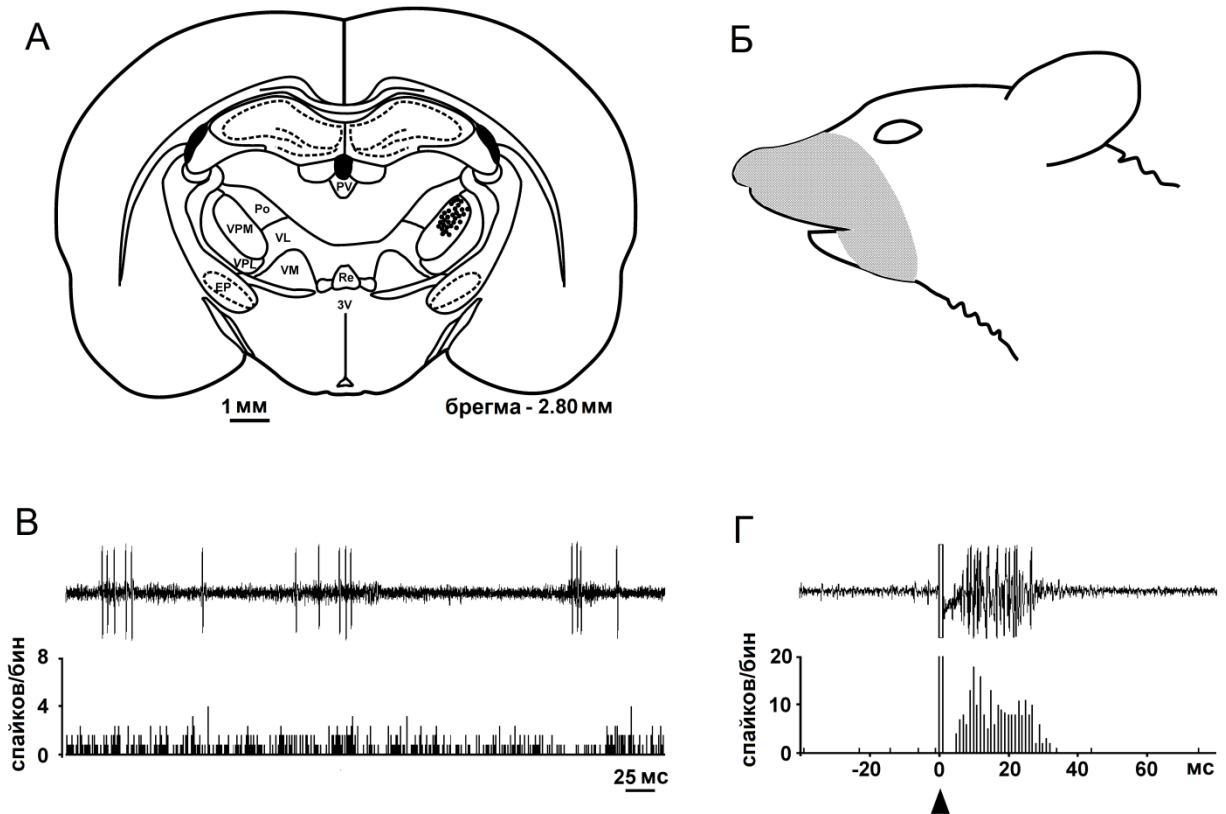


Рисунок 20 – Общие свойства зарегистрированных нейронов ВЗМЯ.

На рисунке на панели (А) представлен фронтальный срез головного мозга крысы на расстоянии 2,8 мм каудальнее брегмы; черные точки в границах правого ВЗМЯ – локализация кончика регистрирующего микроэлектрода. Обозначения: 3V – третий желудочек; EP – энтопедункулярное ядро; Po – задний комплекс; PV – паравентрикулярное ядро; Re – соединяющее ядро; VM – вентромедиальное ядро; VL – вентролатеральное ядро; VPL – вентральное заднелатеральное ядро; VPM – ВЗМЯ. На панели (Б) – зона кожных рецептивных полей. На (В) – нативная осциллограмма типичной фоновой активности нейрона ВЗМЯ (вверху) и соответствующая ей гистограмма (внизу), набранная с частотой 1 Гц из 50 отрезков (по 500 мс) непрерывной записи спонтанных спайков; горизонтальная черта внизу – отметка отрезка времени длительностью 25 мс. На гистограмме по оси абсцисс – время в мс, по оси ординат – частота спайков в бине, 1 бин=1 мс. На (Г) – типичный ответ нейрона ВЗМЯ на одиночное электрическое раздражение ТМО (вверху) и соответствующая гистограмма (внизу), набранная по 20 реализациям одиночного электрораздражения ТМО с частотой 0,3 Гц. На гистограмме по оси абсцисс – время в мс, стрелка – момент подачи электрического стимула, по оси ординат – частота спайков в бине, 1 бин=1 мс.

Эффект кумулятивного введения вальпроата или физиологического раствора на фоновую активность нейронов ВЗМЯ

Кумулятивное назначение физиологического раствора не оказывало существенного влияния на фоновую активность нейронов ВЗМЯ (рисунок 21). Средняя частота спонтанных разрядов в этой контрольной подгруппе клеток ($n=8$) после введения физраствора значимо не изменялась ($P=0,23$, $F_r=15,2$, тест Фридмана) и в каждой из последующих точек тайм-курса эксперимента не отличалась от её исходных значений ($11,8\pm 3,0$ спайков/с, $P>0,05$, тест Вилкоксона).

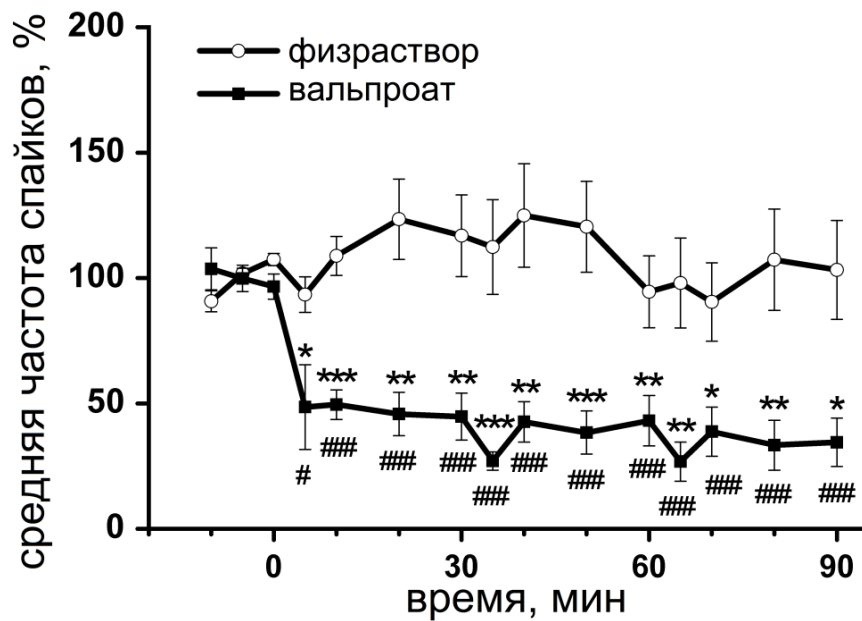


Рисунок 21 – Эффект кумулятивного введения вальпроата на фоновую активность нейронов ВЗМЯ

На рисунке показано изменение во времени средних значений \pm SEM частот фоновых разрядов нейронов ВЗМЯ после кумулятивного введения (трехкратная инфузия через каждые 30 мин) вальпроата (черные квадраты, $n=8$) или физраствора (белые кружки, $n=8$). По оси абсцисс – время в мин, где отметки 0, 30 и 60 – моменты 1-й, 2-й и 3-й инфузии соответственно; по оси ординат – средняя частота разрядов в процентах к исходному уровню до введения вальпроата или физраствора. *, ** и *** – уровни значимости при $P<0,05$; 0,01 и 0,001, соответственно, по сравнению с контролем (тест Манна–Уитни); #, ## и ### – при $P<0,05$, 0,01 и 0,001, соответственно, по сравнению с исходными значениями (тест Вилкоксона).

Кумулятивная инфузия вальпроата сопровождалась выраженным прогрессирующим подавлением фоновой активности таламических клеток ($P=0,0006$, $F_r=34,3$, тест Фридмана) (см. рисунок 21). Уже через 5 мин после первого введения препарата средняя частота спонтанных разрядов снизилась до $49\pm 17\%$ от исходного уровня ($4,7\pm 2,2$ спайков/с против

10,4±3,2 спайков/с, изменения достоверны при $P=0,02$, тест Вилкоксона); это значение было существенно ниже соответствующего показателя контрольной группы в той же временной точке (11,9±3,3 спайков/с, $P=0,04$, $U=12,0$, тест Манна–Уитни). К 30 мин средняя частота фоновых разрядов понизилась до 45±9% от исходного уровня до введения вальпроата (изменения значимы при $P=0,0006$, тест Вилкоксона). Второе введение препарата (на 30 мин) привело к дальнейшему угнетению спонтанной активности исследуемых нейронов. Через 5 мин после инфузии средняя частота фоновых спайков резко уменьшилась до 27±4% от исходного уровня (3,2±1,1 спайков/с против 10,4±3,2 спайков/с, изменения значимы при $P=0,0001$, тест Вилкоксона). Далее спонтанная активность несколько повысилась, и на 60 мин эксперимента (30 мин после второго введения) её значения достигли 43±10% (4,1±2,9 спайков/с) от исходного уровня, что значимо ($P=0,007$, $U=7,0$, тест Манна–Уитни) отличалось от контроля (10,5±2,7 спайков/с). Изменения спонтанной активности после третьего введения вальпроата (на 60 мин) развивались по схожему сценарию. Так, через 5 мин после инфузии препарата средняя частота фоновых разрядов снизилась до 3,1±1,1 спайков/с, что составляло 27±8% от исходного уровня, затем стала незначительно повышаться и к концу эксперимента (90 мин) составляла 3,6±1,9 спайков/с (34±10%), что значимо ($P=0,02$, $U=10,0$, тест Манна–Уитни) отличалось от контроля (12,6±4,3 спайков/с) и исходных значений ($P=0,0001$, тест Вилкоксона) (см. рисунок 21).

Эффект кумулятивного введения вальпроата или физиологического раствора на вызванную электростимуляцией ТМО активность нейронов ВЗМЯ

Кумулятивное введение вальпроата значимо подавляло ответы таламических клеток на электростимуляцию ТМО, в то время как инфузия физраствора не приводила к каким-либо её существенным изменениям (рисунок 22). В целом индуцированные вальпроатом изменения вызванной активности были схожи с таковыми частоты фоновых спайков, но были менее выражены, хотя и прогрессировали с более четкой периодичностью.

Так, через 5 мин после первой инфузии вальпроата, частота вызванных разрядов снизилась до 77±4% от исходного уровня в этой популяции клеток основной группы (5,5±0,6 спайков/стимул против 7,2±0,9 спайков/стимул, изменения статистически значимы при $P=0,008$, тест Вилкоксона), что существенно отличалось от контроля (7,3±0,8 спайков/стимул, $P=0,04$, $U=13,0$, тест Манна–Уитни) (см. рисунок 22). Далее вызванная электростимуляцией ТМО нейрональная активность продолжала снижаться, и к 30 мин её показатель составлял уже 56±7% от исходных значений (3,9±0,8 спайков/стимул против 7,2±0,9 спайков/стимул, $P=0,0004$, тест Вилкоксона). Спустя 5 мин после второй инфузии вальпроата (на 30 мин) наблюдалось некоторое повышение средней частоты вызванных разрядов до 5,2±0,7 спайков/стимул, что составляло 68±7% от исходного уровня (изменения статистически значимы при $P=0,006$, тест Вилкоксона) и по-прежнему существенно отличалось от контроля в

соответствующей точке тайм-курса ($6,9 \pm 0,9$ спайков/стимул, $P=0,01$, $U=9,0$, тест Манна–Уитни). В течение последующих 25 мин происходило слабое колебание показателей вызванной активности, которая, впрочем, имела некоторую тенденцию к снижению. Третья инфузия вальпроата (60 мин) спровоцировала дальнейшее уменьшение интенсивности ответов (см. рисунок 22). Так, на 70 мин эксперимента частота вызванных разрядов составила $3,9 \pm 1,2$ спайков/стимул ($46 \pm 9\%$ от исходного уровня), а к его окончанию (90 мин) – $4,0 \pm 1,1$ спайков/стимул ($49 \pm 12\%$ от исходного уровня, изменения значимы при $P=0,002$, тест Вилкоксона), что также существенно отличалось от контроля ($6,1 \pm 0,9$ спайков/стимул, $P=0,01$, $U=9,0$, тест Манна–Уитни).

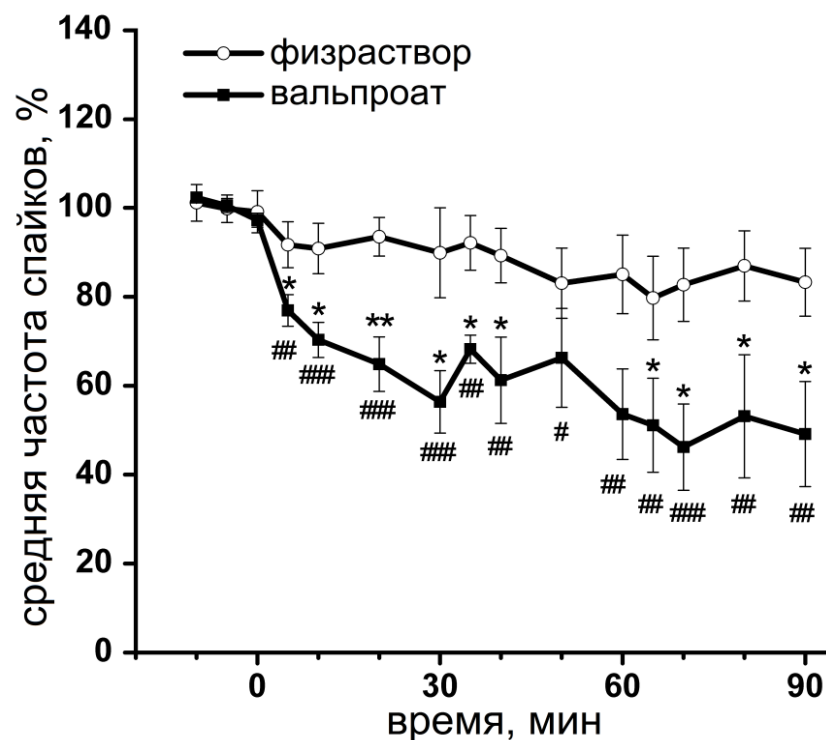


Рисунок 22 – Эффект кумулятивного введения вальпроата на ответы нейронов ВЗМЯ на электрическую стимуляцию ТМО.

На рисунке показано изменение во времени средних значений $\pm SEM$ частот вызванных электростимуляцией ТМО разрядов нейронов ВЗМЯ после кумулятивного введения (трехкратная инфузия через каждые 30 мин) вальпроата (черные квадраты, $n=8$) или физраствора (белые кружки, $n=8$). По оси абсцисс – время в мин, где отметки 0, 30 и 60 – моменты 1-й, 2-й и 3-й инфузии соответственно; по оси ординат – средняя частота разрядов в процентах к исходному уровню до введения вальпроата или физраствора. Уровни значимости обозначены как *, ** и *** при $P < 0,05$; 0,01 и 0,001, соответственно, по сравнению с контролем (тест Манна–Уитни), и как #, ## и ### при $P < 0,05$; 0,01 и 0,001, соответственно, по сравнению с исходными значениями (тест Вилкоксона).

Эффект болюсного введения вальпроата или физиологического раствора на фоновую активность нейронов ВЗМЯ

Болюсная разовая инфузия 1 мл физиологического раствора не вызывала существенных изменений фоновой активности исследуемых нейронов ($P=0,45$, $Fr=7,8$, тест Фридмана), и в каждой точке тайм-курса эксперимента частота спонтанных разрядов не отличалась ($P>0,05$, тест Вилкоксона) от её исходных значений до введения растворителя ($10,2\pm 2,9$ спайков/с) (рисунок 23).

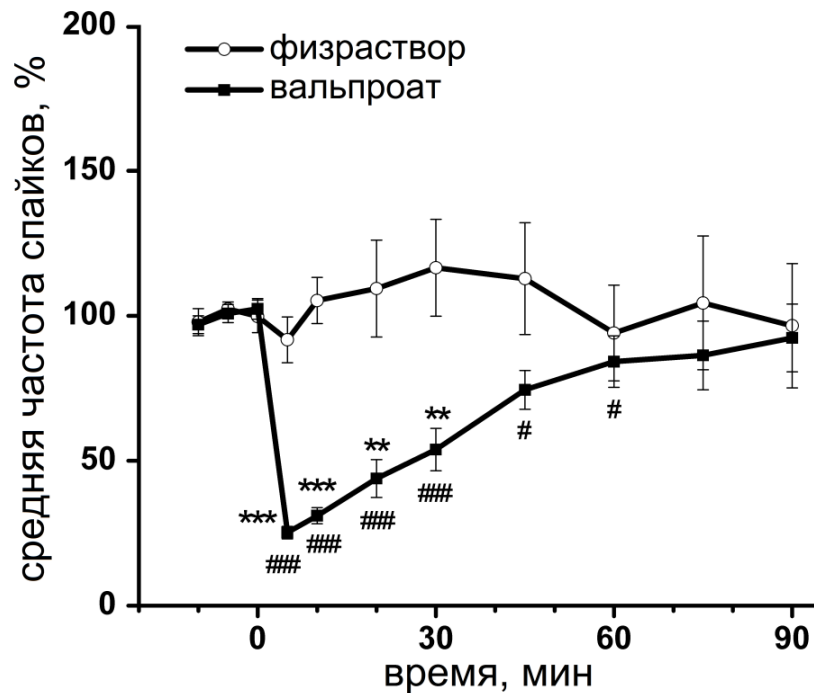


Рисунок 23 – Эффект болюсного введения вальпроата на фоновую активность нейронов ВЗМЯ

На рисунке показано изменение во времени средних значений \pm SEM частот фоновых разрядов нейронов ВЗМЯ после болюсного введения вальпроата (черные квадраты, $n=8$) или физраствора (белые кружки, $n=7$). По оси абсцисс – время в мин, где 0 – момент инфузии; по оси ординат – средняя частота разрядов в процентах к исходному уровню до введения вальпроата или физраствора. Уровни значимости обозначены как ** и *** при $P<0,01$ и $0,001$, соответственно, по сравнению с контролем (тест Манна–Уитни), и как # и ### при $P<0,05$ и $0,001$, соответственно, по сравнению с исходными значениями (тест Вилкоксона).

В свою очередь, болюсная инфузия вальпроата в дозе 300 мг/кг оказывала мощный подавляющий эффект на фоновую нейрональную активность ($P<0,0001$, $Fr=52,9$, тест Фридмана), который, однако, был сравнительно коротким (см. рисунок 23). Через 5 мин после введения препарата средняя частота спонтанных разрядов резко понизилась до $25\pm 2\%$ от

исходного уровня ($2,8 \pm 0,7$ спайков/с против $11,3 \pm 2,8$ спайков/с, изменения достоверны при $P=0,0002$, тест Вилкоксона), что значимо отличалось от контроля в соответствующей временной точке ($10,1 \pm 3,2$ спайков/с, $P=0,0003$, $U=0,0$, тест Манна–Уитни). Затем частота фоновых разрядов стала увеличиваться; на 20-й мин она составляла $4,2 \pm 0,8$ спайков/с ($44 \pm 7\%$ от исходного уровня, изменения значимы при $P=0,0004$, тест Вилкоксона), что существенно отличалось от контроля в соответствующей временной точке ($11,6 \pm 3,4$ спайков/с, $P=0,002$, $U=3,0$, тест Манна–Уитни), а на 60-й – $8,2 \pm 2,1$ спайков/с ($84 \pm 9\%$ от исходного уровня, изменения значимы при $P=0,0004$, тест Вилкоксона), что уже не отличалось от контроля ($8,8 \pm 2,4$ спайков/с, $P=0,78$, $U=25,0$, тест Манна–Уитни). К концу эксперимента (90 мин) средняя частота фоновой активности возросла до $9,9 \pm 2,4$ спайков/с, что составляло $92 \pm 12\%$ от исходного уровня (нет различий, $P=0,55$, тест Вилкоксона) (см. рисунок 23).

Сравнение двух субпопуляций основной группы позволило выявить, что угнетение фоновой активности было более выраженным после болюсного введения вальпроата по сравнению с его кумулятивным назначением лишь в первые 10 мин после инфузии препарата. Начиная с 40-й мин и вплоть до конца эксперимента степень подавления частоты спонтанных разрядов в «кумулятивной подгруппе» превалировала над таковой в субпопуляции болюсного введения ($P < 0,05$ в каждой точке сравнения, тест Манна–Уитни) (рисунок 24).

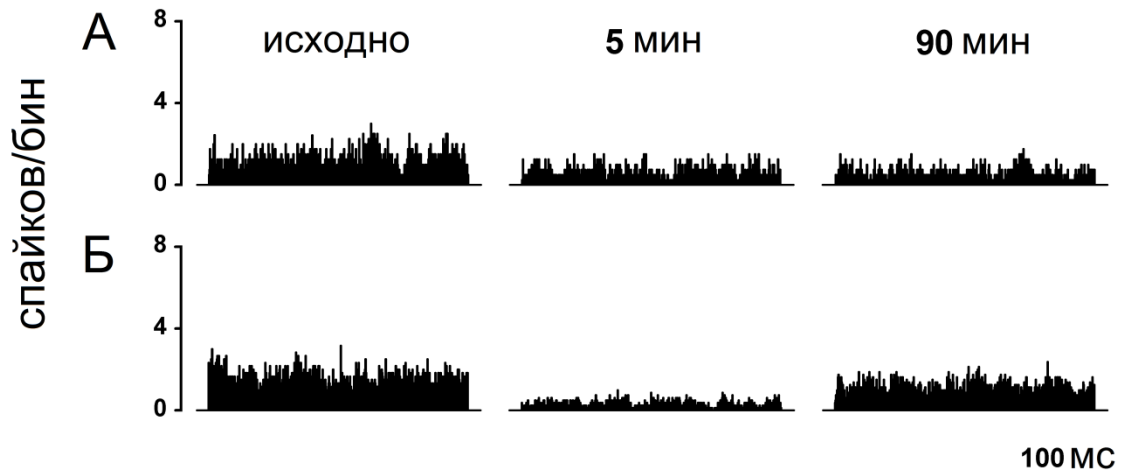


Рисунок 24 – Изменения фоновой активности нейронов ВЗМЯ после кумулятивного (А) и болюсного (Б) введения вальпроата.

На рисунке представлены типичные гистограммы частот спонтанных разрядов клеток ВЗМЯ до и через 5 и 90 мин после инфузии вальпроата при различных режимах его назначения. Гистограммы построены из 50 последовательных отрезков (по 500 мс каждый) непрерывной записи спонтанных спайков, с частотой накопления 1 Гц, 1 бин = 1 мс. По оси абсцисс – время в мс, горизонтальная черта внизу – отметка времени 100 мс, по оси ординат – количество спайков в бине.

Эффект болюсного введения вальпроата или физиологического раствора на вызванную электростимуляцией ТМО активность нейронов ВЗМЯ

Болюсное введение физраствора не вызывало существенных изменений в динамике вызванной активности нейронов ВЗМЯ ($P>0,05$, тест Фридмана) (рисунок 25).

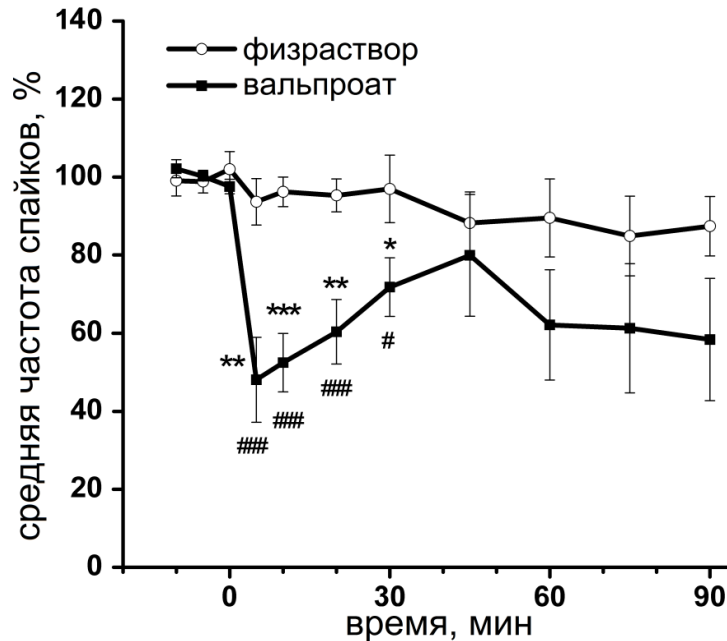


Рисунок 25 – Эффект болюсного введения вальпроата на ответы нейронов ВЗМЯ на электрическую стимуляцию ТМО.

На рисунке показано изменение во времени средних значений $\pm SEM$ частот вызванных электростимуляцией ТМО разрядов нейронов ВЗМЯ после болюсного введения вальпроата (черные квадраты, $n=8$) или физраствора (белые кружки, $n=7$). По оси абсцисс – время в мин, где 0 – момент инфузии; по оси ординат – средняя частота разрядов в процентах к исходному уровню до введения вальпроата или физраствора. Уровни значимости обозначены как *, ** и *** при $P<0,05$; 0,01 и 0,001, соответственно, по сравнению с контролем (тест Манна–Уитни), и как # и ### при $P<0,05$ и 0,001, соответственно, по сравнению с исходными значениями (тест Вилкоксона).

В свою очередь, болюсная инфузия вальпроата сопровождалась значимым торможением ответов нейронов ВЗМЯ на электростимуляцию ТМО ($P=0,03$, $Fr=16,8$, тест Фридмана). Спустя 5 мин после введения препарата, нейроны демонстрировали значимое ($P=0,0002$, тест Вилкоксона) уменьшение вызванной активности до $48\pm 11\%$ от исходного уровня в этой подгруппе клеток ($2,7\pm 0,6$ спайков/стимул против $6,2\pm 1,0$ спайков/стимул), что также существенно отличалось и от контроля ($8,3\pm 3,2$ спайков/стимул, $P=0,009$, $U=6,0$, тест Манна–Уитни). В течение последующих 25 мин средняя частота вызванных разрядов постепенно нарастала и к 30 мин составляла уже $4,3\pm 0,9$ спайков/стимул ($72\pm 8\%$ от исходного уровня, изменения значимы при $P=0,02$, тест Вилкоксона), что по-прежнему отличалось от значений

контрольной группы в соответствующей временной точке ($8,8 \pm 2,7$ спайков/стимул, $P=0,04$, $U=10,0$, тест Манна–Уитни). На 45 мин после инфузии препарата паттерн нейронального ответа состоял из $4,6 \pm 1,2$ спайков/стимул, что составляло $80 \pm 16\%$ от исходного уровня и не отличалось от него существенно ($P=0,54$, тест Вилкоксона). Несмотря на заметное уменьшение частоты вызванных разрядов к концу эксперимента (90 мин) до $3,2 \pm 1,9$ спайков/стимул ($58 \pm 16\%$ от исходного уровня), это изменение не было достоверным по сравнению ни с показателями до введения вальпроата ($P=0,06$, тест Вилкоксона), ни с данными группы контроля ($7,1 \pm 1,9$ спайков/стимул, $P=0,23$, $U=17,0$, тест Манна–Уитни) (см. рисунок 25).

Сравнение динамики изменений вызванной активности при разных режимах назначения вальпроата позволило выявить, что через 5 мин после его инфузии угнетение нейрональных ответов на электрическую стимуляцию ТМО в подгруппе болюсного введения было существенно сильнее, чем в субпопуляции кумулятивной инфузии ($P=0,04$, $U=12,0$, тест Манна–Уитни). Однако, начиная с 20 мин и вплоть до конца эксперимента, в каждой из его контрольно-временных точек различий между подгруппами обнаружено не было ($P>0,05$, тест Манна–Уитни) (рисунок 26).

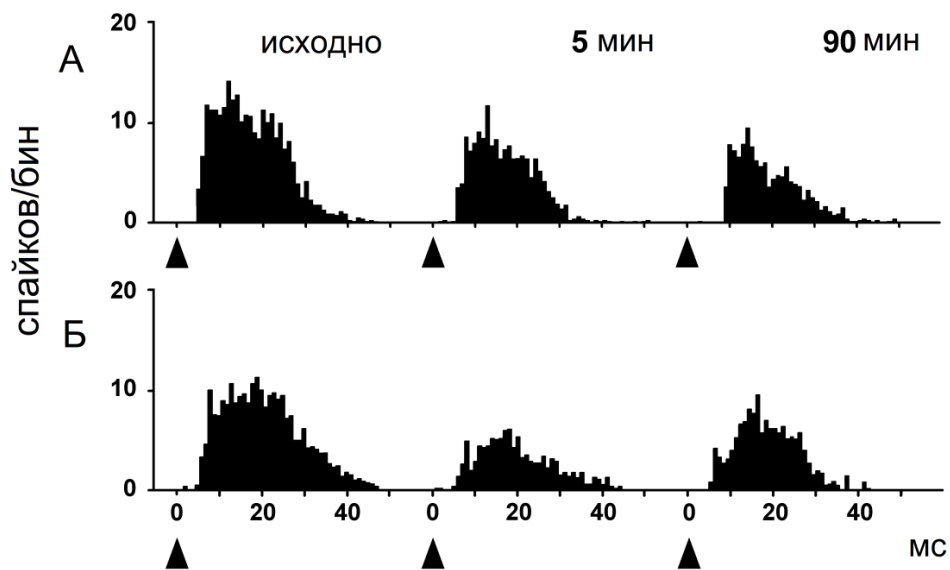


Рисунок 26 – Изменения вызванной электрической стимуляцией ТМО активности нейронов ВЗМЯ после кумулятивного (А) и болюсного (Б) введений вальпроата.

На рисунке представлены типичные гистограммы ответов клеток ВЗМЯ на электростимуляцию ТМО до и через 5 и 90 мин после инфузии вальпроата при различных режимах его назначения. Гистограммы накоплены по 20 последовательным реализациям одиночного электрического раздражения ТМО с частотой 0,3 Гц, 1 бин=1 мс. По оси абсцисс – время в мс, стрелки внизу – момент нанесения электрического раздражения (артефакт электростимула удален), по оси ординат – количество спайков в бине.

4.1.4 Обсуждение

В проведенном исследовании было показано, что внутривенное введение вальпроата сопровождается дозозависимым угнетением фоновой и вызванной электрораздражением ТМО спайковых активностей нейронов ВЗМЯ таламуса. Это ядро является высшей субкортикальной релейной структурой, модулирующей проведение сенсорной информации от мозговых оболочек по тригемино-таламо-кортикальному пути (Liu Y. et al., 2009; Edvinsson L., 2011; Nosedá R. et al., 2011). Очевидно, что уменьшение возбудимости составляющих его клеток будет приводить к нарушению передачи в кору ноцицептивного потока, возникающего при тригемино-вазкулярной активации – ключевого процесса, лежащего в основе патогенеза мигрени.

Проделанная работа является логическим продолжением научного проекта по изучению эффектов ГАМК-ергических препаратов на нейрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции (Соколов А.Ю., 2007; Соколов А.Ю. и соавт., 2008), основанной на современных представлениях о роли тройничного нерва и таламуса в нейробиологии первичных цефалгий (Messlinger K., 2009; Burstein R. et al., 2010; Edvinsson L., 2011; Nosedá R. et al., 2011). Модель весьма информативна с точки зрения выявления нейрохимических и нейрофизиологических механизмов действия антицефалгических препаратов на различных нейроанатомических уровнях, включая таламус, что было продемонстрировано в ряде исследований (см. п. 4.1.1). Полученные в них сведения не только расширяют представление о фармакодинамике лекарственных средств при лечении мигрени, но и позволяют прогнозировать клинический успех препаратам, проявляющим аналогичные свойства на этапе их доклинического скрининга.

В свою очередь, результаты настоящего исследования дополняют ранее полученные данные о механизмах терапевтического действия вальпроата как превентивного (D'Amico D., 2010; Lovell B.V., Marmura M.J., 2010) и abortивного (Leniger T. et al., 2005; Shahien R. et al., 2011) антимигренозного агента. Известно, что этот антиконвульсант, как, впрочем, и ряд других профилактических средств, способен подавлять развитие распространяющейся корковой депрессии (Ayata C. et al., 2006; Bogdanov V.B. et al., 2011; Mathew N.T., 2011). Помимо этого, препарат угнетал развитие нейро- и вазогенного менингovasкулита (Lee W.S., et al., 1995) и уменьшал капсаицин-индуцированную экспрессию c-fos протеинов в каудальной части СЯТН у крыс (Cutrer F.M. et al., 1995). При хроническом назначении вальпроат блокировал NO-зависимую дилатацию средней мозговой артерии у мигрейнеров (Tvedskov J.F. et al., 2004). Препарат тормозил проведение ноцицептивной информации от мозговых оболочек на уровне тригемино-цервикального комплекса, ослабляя фоновую активность нейронов этого

образования и их ответов на электрическую стимуляцию ТМО (Соколов А.Ю. и соавт., 2008). Предполагалось, что, действуя на уровне подкорковых структур, вальпроат может уменьшать проявление эмоциональных и вегетативных нарушений при головной боли (Cutrer F.M. et al., 1997).

Ранее на наркотизированных пентобарбитоном натрия крысах уже было показано, что вальпроат при микроионофоретическом введении ингибирует ответы нейронов ВЗМЯ на электрическую стимуляцию ТМО (Andreou A. et al., 2010). Однако при этом авторами статьи совершенно справедливо отмечается, что методика микроионофореза, несомненным преимуществом которой является возможность максимально точно – вплоть до отдельных групп нейронов – определить нейроанатомическую мишень действия изучаемого препарата и четко разделить нейрофармакологию различных участков мозга, имеет свои недостатки. Прежде всего, ионофорез является чисто экспериментальным, искусственным способом введения лекарственных средств и не используется в клинической практике. При ионофорезе совершенно не учитывается фармакокинетика препарата, т.к. происходит его изолированная доставка непосредственно к мишени в химически неизменном виде, что при других способах назначения едва ли возможно из-за системного метаболизма данного агента. Соответственно, при использовании альтернативных путей введения исследуемого вещества – например, внутривенном или подкожном, его конечные эффекты могут не совпадать с таковыми при форезе. Доза препарата при микрофорезе не может быть адекватно соотнесена с привычными клиническими дозировками в пересчете на целостный организм (т.е. мг/кг), а финальная концентрация фармакологического средства возле исследуемой клетки может существенно отличаться от таковой при его системном назначении. Кроме этого, методика фореза, как правило, подразумевает последовательное введение за сравнительно короткий временной отрезок не только исследуемого препарата, но и разнообразных средств фармакологического анализа (стимуляторы нейрональной активности, контрольные субстанции, блокаторы рецепторов и т.д.); эти вещества кумулируют в зоне введения, их эффекты «накладываются» друг на друга, что может приводить к развитию непредсказуемых последствий и затруднять интерпретацию получаемых результатов (Andreou A. et al., 2010).

Внутривенное назначение препарата лишено перечисленных выше недостатков. В представленной работе было впервые продемонстрировано, что вальпроат, во-первых, угнетает не только вызванные электростимуляцией ТМО ответы, но и фоновую активность нейронов ВЗМЯ. Во-вторых, оказывает это действие при его системном назначении и в условиях небарбитуровой общей анестезии. Мониторинг тайм-курса как ответов клеток ВЗМЯ, так и их фоновых разрядов после введения препарата позволяет более полно оценить его влияние, так как фоновая активность является важной интегративной характеристикой нейрона,

отражающей его собственный функциональный статус, интенсивность периферических входов и степень модулирующих влияний соседних нейрональных структур. Была показана быстрота развития (5 мин), дозозависимость и относительно небольшая продолжительность (в пределах 30 мин при болюсном назначении) тормозного эффекта вальпроата, для поддержания которого были необходимы повторные инфузии препарата. Следует особо отметить, что внутривенный способ введения вальпроата используется в клинической практике (Stillman M.J. et al., 2004; Leniger T. et al., 2005; Shahien R. et al., 2011), что максимально приближает условия проведения опытов к реальной ситуации.

Несомненным недостатком системного назначения вальпроата в рамках использованной модели является невозможность точной локализации первичной точки приложения его эффекта, особенно при исследовании высших уровней тригемино-таламо-кортикального пути. Иными словами, регистрируемое изменение активности нейронов таламических ядер после в/в введения вальпроата может быть как первичным, т.е. связанным с непосредственным влиянием этого вещества на указанные клетки, так и вторичным, отражающим эффекты системно вводимого фармакологического средства на нейроны нижележащих структур, а именно СЯТН и Гассерова узла. Однако сведения о влиянии препарата на нейрональную активность в пределах исследуемой нейроанатомической области при системном и местном способах его введения дополняют друг друга и вместе дают исчерпывающую информацию о механизме действия этого вещества. Несмотря на принципиально различную методику, представленные результаты полностью согласуются с ранее полученными данными об ингибирующем действии вальпроата на вызванные электростимуляцией ТМО ответы нейронов ВЗМЯ при его микроионофорезе в ядро (Andreou A. et al., 2010).

По всей видимости, вальпроат способен подавлять нейрональную активность различными нейрехимическими механизмами, которые достаточно широко освещались в литературе. Несмотря на вялый плюрализм мнений относительно влияния вальпроата на ионные каналы мембран, системы внутриклеточных мессенджеров, высвобождение возбуждающих аминокислот и обмен моноаминов, подавляющее большинство авторов сходятся в понимании того, что основным нейрофармакологическим эффектом препарата, объясняющим практически все его терапевтические свойства, является усиление медиации ГАМК в ЦНС (Löscher W., 2002; Perucca E., 2002, Owens M.J., Nemeroff C.B., 2003; Rosenberg G., 2007; Terbach N., Williams R.S., 2009). Предполагается превалирование роли ГАМК-А-рецепторов по сравнению с их ГАМК-В-подтипом в обеспечении эффектов вальпроата и обсуждается даже оспариваемое некоторыми авторами (Owens M.J., Nemeroff C.B., 2003) его прямое ГАМК-А-агонистическое действие (Palmer J.E. et al., 2000; Cunningham M.O. et al., 2003), причем в релятивных мигрени животных моделях эффект вальпроата всегда отменялся бикикуллином, но не факлофеном (Lee W.S. et al.,

1995; Cutrer F.M. et al., 1995, 1997). Именно ГАМК-А-миметический механизм ингибирования активности тригемино-васкулярных нейронов 3-го порядка вальпроатом и был выявлен ранее (Andreou A. et al., 2010), что позволило не проводить собственный фармакологический анализ.

Таким образом, в совокупности с ранее полученными данными (Cutrer F.M. et al., 1995; Lee W.S. et al., 1995; Соколов А.Ю. и др., 2008; Andreou A. et al., 2010), результаты настоящего исследования способствуют формированию целостной картины фармакодинамики вальпроата в границах тригемино-таламического пути. Можно с уверенностью утверждать, что одним из компонентов механизма антимигренозного действия этого препарата является угнетение ноцицептивного трафика на уровне таламуса за счет подавления возбудимости дурсенситивных нейронов ВЗМЯ.

Результаты представленной серии опытов опубликованы и доступны по ссылке: Sokolov AY, Lyubashina OA, Sivachenko IB, Berkovich RR, Panteleev SS. Intravenous valproate inhibits ongoing and evoked activity of dura-sensitive thalamic neurons in rats // Eur. J. Pharmacol. 2013 Sep 5;715(1-3):204-11. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.05.019.

4.2 Влияние метамизола на спайковую активность нейронов вентрального заднемедиального ядра таламуса

4.2.1 Введение

Производное пиразолона метамизол – доступный и дешевый ненаркотический анальгетик с более чем 90-летней историей успешного клинического применения – широко используется в странах Восточной Европы, Латинской Америки и России для лечения болевых синдромов различной локализации, в частности головной боли (Fendrich Z., 2000; Bigal M.E. et al., 2001; Bigal M.E., 2002; Ramacciotti A.S. et al., 2007). Результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности этого препарата при его пероральном и внутривенном назначении для купирования атаки мигрени (Bigal M.E. et al., 2002b; Tulunay F.C. et al., 2004) и головной боли напряжения (ГБН) (Bigal M.E. et al., 2002a).

Метамизол потенцирует действие других обезболивающих агентов, вазотропных веществ и спазмолитиков и входит в состав некоторых популярных комбинированных кофеин-содержащих средств («Седал-М», «Седалгин-Нео», «Тетралгин» и т.д.) для «амбулаторного» лечения эпизодических приступов цефалгии малой и средней интенсивности (de Souza Carvalho D. et al., 2012). Показано, что метамизол сокращает продолжительность ауры при мигрени, не уступая в этом действии хлорпромазину и сульфату магния (Bigal M.E. et al., 2002c). Есть данные, что по своей антицефалгической активности метамизол в эквивалентных дозах

сопоставим с парацетамолом (Lujan M. et al., 1992; Quesada-Vázquez A.J. et al., 2009) и превосходит ацетилсалициловую кислоту (Martínez-Martín P. et al., 2001), что вполне позволяет ставить этот анальгетик в один ряд с наиболее известными НПВС, рекомендованными для abortивной терапии мигрени (Gilmore B., Michael M., 2011; Da Silva A.N., Tepper S.J., 2012) и ГБН (Speciali J.G. et al., 2008).

Однако, несмотря на доказанную клиническую эффективность метамизола как средства купирования цефалгий, точный механизм его терапевтического действия непосредственно при этих нозологиях остается неясен, что, по всей видимости, является следствием явного дефицита экспериментальных работ на эту тему. Более того, в действующей от 27.03.2017 инструкции Минздрава РФ по медицинскому применению лекарственного препарата сказано, что механизм действия метамизола «до конца не изучен» при лечении любых болевых синдромов (ГРЛС). Ранее было показано, что у крыс метамизол при в/в введении угнетает ответы нейронов в «дорсомедиальной части вентрального ядра таламуса» на «супрамаксимальную электрическую стимуляцию ноцицептивных афферентов сурального нерва», что свидетельствует о наличии у препарата центрального нейронального эффекта, который, вероятно, является одним из компонентов его фармакодинамики как обезболивающего средства (Carlsson K.H. et al., 1988). Учитывая эти данные и принимая во внимание описанную ранее (п.4.1.1) важную роль ВЗМЯ в нейробиологии головных болей, целью работы явилось изучение влияния метамизола на спайковую активность тригемино-васкулярных нейронов этого образования с использованием электрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции.

4.2.2 Методические дополнения

Серия опытов проводилась на крысах линии Вистар (n=23) массой 280-360 г. **Основная группа** (n=16) внутривенно получала метамизол натрия («Анальгин», ООО «Алвилс», Россия), при этом использовался *кумулятивный* режим дозирования: трехкратное введение фиксированной дозы 150 мг/кг в объеме 0,3 мл через каждые 30 мин. **Контрольная группа** (n=7) получала внутривенно эквивалентные объемы физиологического раствора по схеме кумулятивного назначения. В каждом случае исходный, т.е. до введения метамизола или физраствора, уровень фоновой активности нейронов ВЗМЯ и их ответов на электростимуляцию ТМО оценивался троекратно с интервалом 5 мин (-10, -5, 0 мин). При наличии сравнительно устойчивых исходных показателей животному вводили исследуемый препарат или физраствор, эффекты которых на нейрональную активность оценивали через каждые 5-10 мин после их инфузии. На каждом животном регистрировался только один нейрон.

4.2.3 Результаты

Общие свойства зарегистрированных нейронов

В серии опытов была зарегистрирована активность 23 нейронов верхнелатеральной части правого ВЗМЯ. Отобранные для исследования клетки локализовались в области ядра в пределах следующих координат: 3,0-4,0 мм каудальнее брегмы, 2,5-3,2 мм правее средней линии, на глубине 4,8-6,3 мм от поверхности мозга (рисунок 27, А).

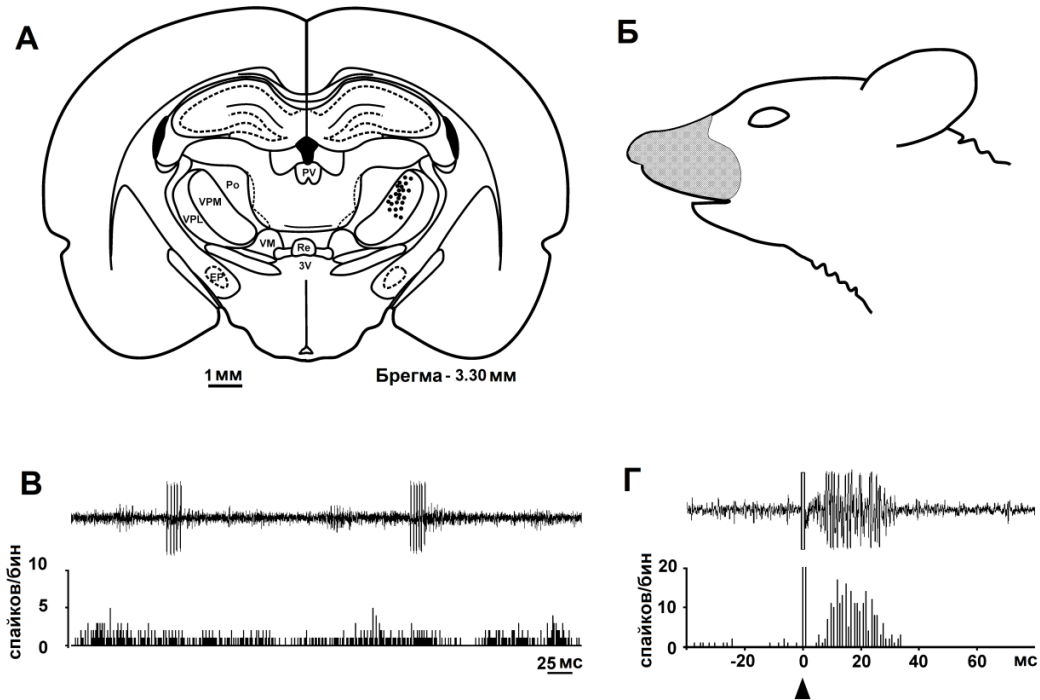


Рисунок 27 – Общие свойства зарегистрированных нейронов ВЗМЯ.

На рисунке на панели (А) представлен фронтальный срез головного мозга крысы на расстоянии 3,3 мм каудальнее брегмы; черные точки в границах правого ВЗМЯ – локализация кончика регистрирующего микроэлектрода. Обозначения: 3V – третий желудочек; EP – энтопедункулярное ядро; Po – задний комплекс; PV – паравентрикулярное ядро; Re – соединяющее ядро; VM – вентромедиальное ядро; VL – вентролатеральное ядро; VPL – вентральное заднелатеральное ядро; VPM – ВЗМЯ. На панели (Б) – зона кожных рецептивных полей. На (В) – нативная осциллограмма типичной фоновой активности нейрона ВЗМЯ (вверху) и соответствующая ей гистограмма (внизу), набранная с частотой 1 Гц из 50 отрезков (по 500 мс) непрерывной записи спонтанных спайков; горизонтальная черта внизу – отметка отрезка времени длительностью 25 мс. На гистограмме по оси абсцисс – время в мс, по оси ординат – частота спайков в бине, 1 бин=1 мс. На (Г) – типичный ответ нейрона ВЗМЯ на одиночное электрическое раздражение ТМО (вверху) и соответствующая гистограмма (внизу), набранная по 20 реализациям одиночного электрораздражения ТМО с частотой 0,3 Гц. На гистограмме по оси абсцисс – время в мс, стрелка – момент подачи электрического стимула, по оси ординат – частота спайков в бине, 1 бин=1 мс.

Все нейроны получали контралатеральные конвергентные афферентные входы от ТМО и кожных рецептивных полей (см. рисунок 27, Б), расположенных на вибриссной подушке (n=13), спинке и кончике носа (n=6) и верхней губе (n=4), и по своим нейрофизиологическим свойствам классифицировались как клетки широкого динамического диапазона. Нейроны характеризовались преимущественно пачечной фоновой активностью с частотой 3-17 спайков/с (см. рисунок 27, В). Средняя частота спонтанных спайков в контрольной и основной группах существенно не различалась ($P=0,91$, $U=47,0$, тест Манна–Уитни) и составляла $8,4\pm 1,0$ и $8,5\pm 1,4$ спайков/с соответственно. Все нейроны отвечали на одиночную электрическую стимуляцию ТМО паттерном из 3-16 разрядов со средней латентностью $11,0\pm 0,4$ мс (см. рисунок 27, Г). Исходно средняя частота вызванных спайков существенно не различалась ($P=0,82$, $U=52,0$, тест Манна–Уитни) между контрольной и основной группами и составляла $9,5\pm 1,0$ и $9,8\pm 0,8$ спайков/стимул соответственно.

Эффект введения метамизола или физиологического раствора на фоновую активность нейронов ВЗМЯ

Кумулятивное введение физраствора (рисунок 28) не вызывало существенных изменений фоновой нейрональной активности ($P=0,44$, $Fr=12,0$, тест Фридмана); средняя частота спонтанных спайков в каждой из контрольно-временных точек эксперимента достоверно не отличалась от исходных значений до введения растворителя ($8,4\pm 1,0$ спайков/с, $P>0,05$, тест Вилкоксона).

В свою очередь, кумулятивная инфузия метамизола у 9 из 16 исследуемых нейронов основной группы вызвала существенное ($P<0,0001$, $Fr=42,5$, тест Фридмана) угнетение фоновой активности (см. рисунок 28). Уже через 5 мин после введения первой дозы средняя частота спонтанных спайков снизилась до $6,1\pm 1,0$ спайков/с, что составляло $75\pm 13\%$ от исходного уровня ($8,4\pm 1,8$ спайков/с, $P=0,09$, тест Вилкоксона) и значимо не отличалось от контроля в соответствующей временной точке ($7,2\pm 1,2$ спайков/с, $P=0,25$, $U=20,0$, тест Манна–Уитни). Спустя 10 мин после инфузии (рисунок 29), частота фоновых разрядов понизилась до $4,6\pm 0,7$ спайков/с ($61\pm 12\%$ от исходных значений, $P=0,02$, тест Вилкоксона), что уже достоверно отличалось от контроля в аналогичной точке времени эксперимента ($8,6\pm 1,6$ спайков/с, $P=0,008$, $U=7,0$, тест Манна–Уитни). Далее фоновая активность продолжала снижаться, и к 30 мин после первой инфузии частота спонтанных спайков составляла $2,6\pm 0,8$ спайков/с ($37\pm 9\%$ от исходного уровня, $P=0,0001$, тест Вилкоксона). Введение второй и третьей доз метамизола сопровождалось, в целом, стабилизацией состояния угнетения фоновой активности с незначительными флуктуациями её показателей вплоть до конца регистрации (см. рисунок 28). Так, на 60-й мин эксперимента средняя частота спонтанных разрядов составляла $2,3\pm 0,5$ спайков/с, а на 90-й – $2,6\pm 0,9$ спайков/с ($31\pm 7\%$ и $34\pm 9\%$, соответственно, от исходного

уровня, $P < 0,0001$, тест Вилкоксона) (см. рисунок 28, 29); оба значения, равно как и все остальные промежуточные показатели, существенно отличались от таковых группы контроля в аналогичных точках тайм-курса ($P \leq 0,01$, тест Манна–Уитни).

Вместе с тем 7 нейронов основной группы (44%) не продемонстрировали существенных изменений фоновой активности после кумулятивного назначения метамизола ($P = 0,95$, $F_1 = 5,3$, тест Фридмана). В каждой из временных точек эксперимента частота их спонтанных разрядов была сопоставима с исходными показателями до введения препарата ($8,7 \pm 2,6$ спайков/с, $P > 0,05$, тест Вилкоксона) и значимо не отличалась от контроля ($P > 0,05$, тест Манна–Уитни).

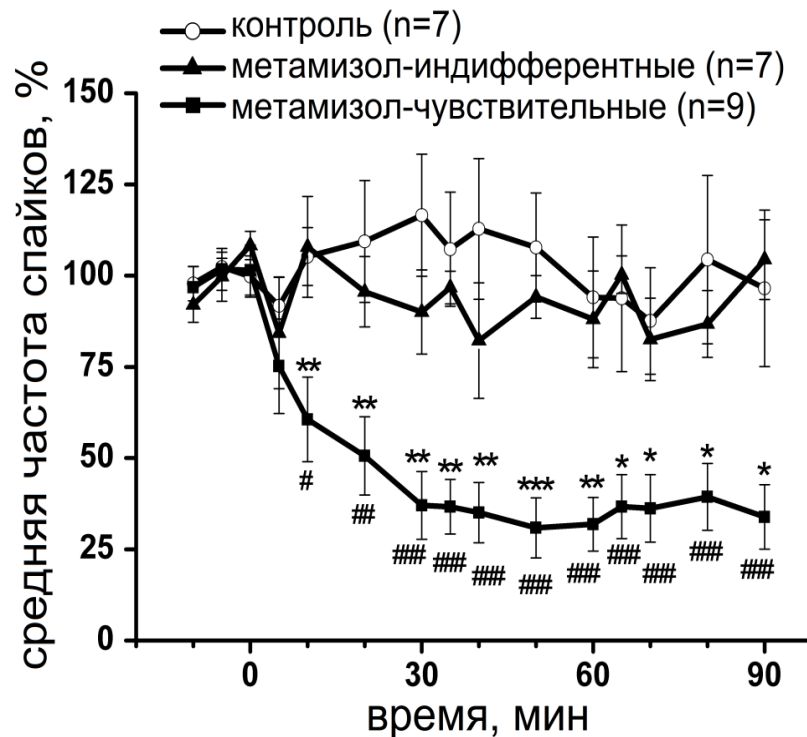


Рисунок 28 – Эффект кумулятивного введения метамизола на фоновую активность нейронов ВЗМЯ

На рисунке показано изменение во времени средних значений \pm SEM частот фоновых разрядов нейронов ВЗМЯ после кумулятивного введения (трехкратная инфузия через каждые 30 мин) метамизола (черные квадраты и черные треугольники) или физраствора (белые кружки). По оси абсцисс – время в мин, где отметки 0, 30 и 60 – моменты 1-й, 2-й и 3-й инфузии соответственно; по оси ординат – средняя частота разрядов в процентах к исходному уровню до введения метамизола или физраствора. Уровни значимости обозначены как *, ** и *** при $P < 0,05$; 0,01 и 0,001, соответственно, по сравнению с контролем (тест Манна–Уитни), и как #, ## и ### при $P < 0,05$; 0,01 и 0,001, соответственно, по сравнению с исходными значениями (тест Вилкоксона).

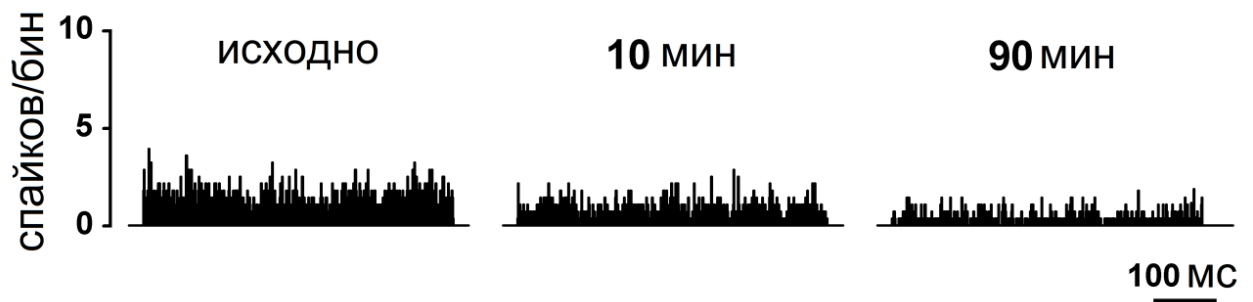


Рисунок 29 – Изменения фоновой активности «метамизол-чувствительных» нейронов ВЗМЯ после кумулятивного введения метамизола.

На рисунке представлены типичные гистограммы частот спонтанных разрядов клеток «респондеров» ВЗМЯ до и через 10 и 90 мин после первой инфузии метамизола. Гистограммы построены из 50 последовательных отрезков (по 500 мс каждый) непрерывной записи спонтанных спайков, с частотой накопления 1 Гц, 1 бин= 1мс. По оси абсцисс – время в мс, горизонтальная черта внизу – отметка времени 100 мс, по оси ординат – количество спайков в бине.

Таким образом, на основании наличия или отсутствия реакции исследуемых нейронов в виде подавления их фоновой активности в ответ на введение препарата, в основной группе можно выделить две популяции: «метамизол-чувствительные» (респондеры, $n=9$) и «метамизол-индифферентные» (нон-респондеры, $n=7$) клетки (см. рисунок 28). Важно отметить, что нейроны указанных подгрупп существенно не различались ни по исходной частоте спонтанных разрядов («респондеры» и «нон-респондеры» – $8,4 \pm 1,8$ и $8,7 \pm 2,6$ спайков/с соответственно, $P=0,79$, $U=20,0$, тест Манна–Уитни), ни по особенностям анатомической локализации в ядре, формируя исходно однородную группу.

*Эффект введения метамизола или физиологического раствора на **вызванную** электростимуляцией ТМО активность нейронов ВЗМЯ*

В отличие от физиологического раствора, введение которого не сопровождалось существенными изменениями вызванной электрической стимуляцией ТМО активности нейронов ВЗМЯ ($P=0,45$, $Ft=11,9$, тест Фридмана), у 9 клеток «метамизол-чувствительной» популяции основной группы назначение метамизола вызывало значимое подавление ответов на указанное раздражение ($P<0,0001$, $Ft=57,5$, тест Фридмана) (рисунок 30). При этом, по сравнению с плавной «L-образной» динамикой торможения фоновой активности, чёткий «ступенчатый» характер угнетения нейрональных ответов отчетливее соответствовал трехшаговому протоколу инфузий препарата (рисунки 31, 32).

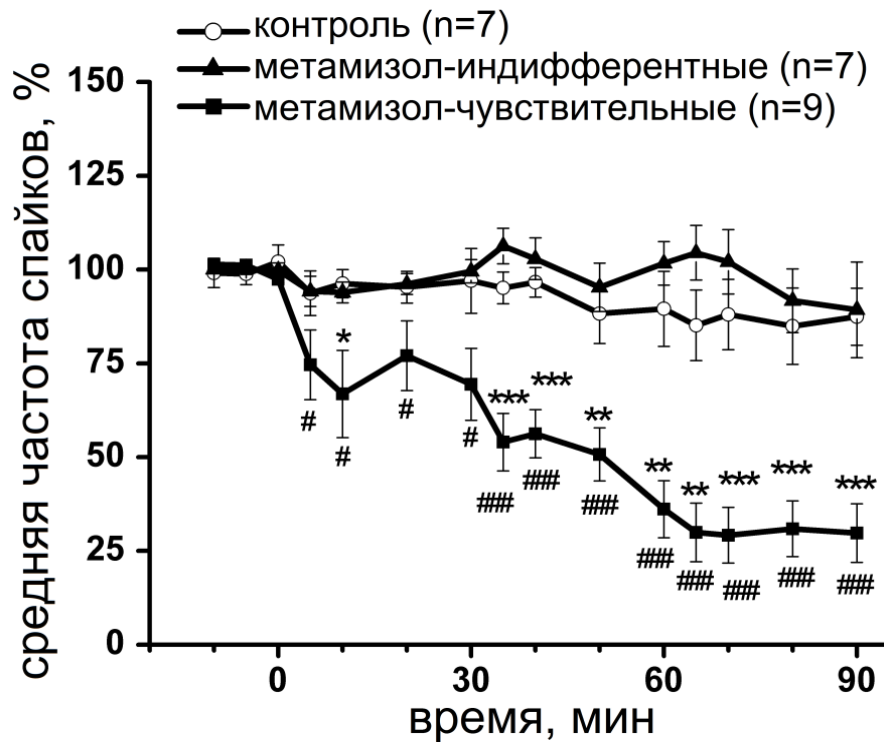


Рисунок 30 – Эффект кумулятивного введения метамизола на ответы нейронов ВЗМЯ на электрическую стимуляцию ТМО

На рисунке показано изменение во времени средних значений \pm SEM частот вызванных электростимуляцией ТМО разрядов нейронов ВЗМЯ после кумулятивного введения (трехкратная инфузия через каждые 30 мин) метамизола (черные квадраты и треугольники) или физраствора (белые кружки). По оси абсцисс – время в мин, где отметки 0, 30 и 60 – моменты 1-й, 2-й и 3-й инфузии соответственно; по оси ординат – средняя частота разрядов в процентах к исходному уровню до введения метамизола или физраствора. Уровни значимости обозначены как *, ** и *** при $P < 0,05$; 0,01 и 0,001, соответственно, по сравнению с контролем (тест Манна–Уитни), и как # и ### при $P < 0,05$ и 0,001, соответственно, по сравнению с исходными значениями (тест Вилкоксона).

Так, через 5 мин после назначения первой дозы препарата, частота вызванных спайков понизилась с $9,9 \pm 1,1$ до $7,7 \pm 1,3$ спайков/стимул ($74 \pm 9\%$ от исходного уровня, $P = 0,03$, тест Вилкоксона), что, впрочем, существенно не отличалось от соответствующих по времени контрольных значений ($8,9 \pm 1,1$ спайков/стимул, $P = 0,54$, $U = 25,0$, тест Манна–Уитни). В течение следующих 5 мин (см. рисунок 31), средняя частота вызванной активности снизилась до $6,9 \pm 1,3$ спайков/стимул ($67 \pm 12\%$ от исходных значений, $P = 0,02$, тест Вилкоксона), и в этой точке различия с контролем уже достигли уровня значимости ($P = 0,04$, $U = 12,0$, тест Манна–Уитни). К 30 мин после первой инфузии частота вызванных разрядов несколько увеличилась и составляла $7,3 \pm 1,4$ спайков/стимул ($69 \pm 9\%$ от уровня до введения препарата, $P = 0,01$, тест Вилкоксона).

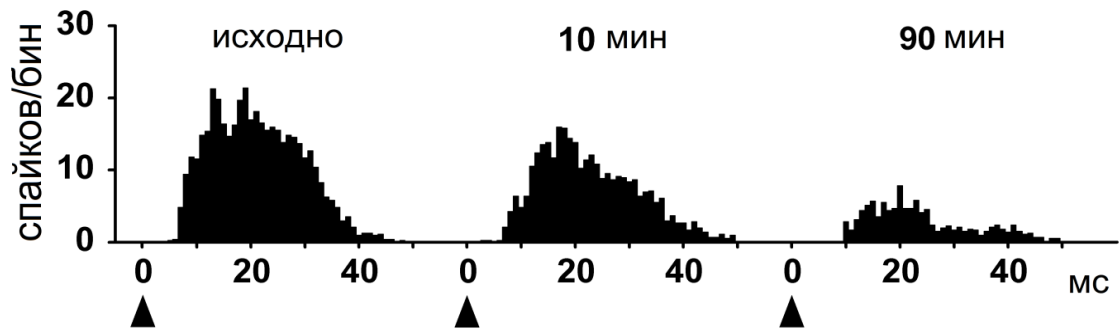


Рисунок 31 – Изменения вызванной электрической стимуляцией ТМО активности нейронов ВЗМЯ после кумулятивного введения метамизола.

На рисунке представлены типичные гистограммы ответов клеток ВЗМЯ на электростимуляцию ТМО до и через 10 и 90 мин после первой инфузии метамизола. Гистограммы накоплены по 20 последовательным реализациям одиночного электрического раздражения ТМО с частотой 0,3 Гц, 1 бин=1мс. По оси абсцисс – время в мс, стрелки внизу – момент нанесения электрического раздражения (артефакт электростимула удален), по оси ординат – количество спайков в бине.

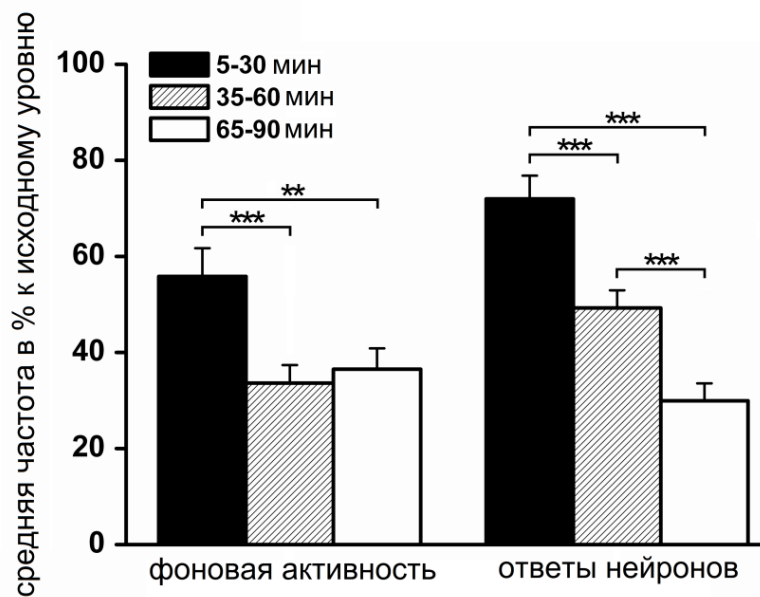


Рисунок 32 – Сравнительная характеристика динамики подавления фоновой активности «метамизол-чувствительных» нейронов ВЗМЯ (слева) и их ответов на электрическое раздражение ТМО (справа) в 25-минутные периоды времени спустя 5 мин после первой (5-30 мин, черные столбы), второй (35-60 мин, заштрихованные столбы) и третьей (65-90 мин, белые столбы) инфузий метамизола.

Данные представлены как усредненные значения \pm SEM частот нейрональной активности в % к исходному уровню (100% по оси ординат) за каждый из последовательных отрезков времени эксперимента. Уровни значимости обозначены как ** и *** при $P < 0,01$ и $0,001$, соответственно, по сравнению с исходным уровнем до введения метамизола (тест Вилкоксона).

Через 5 мин после второй инфузии препарата паттерн ответа сократился до $5,5 \pm 1,0$ спайков/стимул ($54 \pm 8\%$ от начального уровня), что с высокой степенью значимости отличалось как от исходных значений ($P=0,0003$, тест Вилкоксона), так и от контроля ($P=0,0002$, $U=0,0$, тест Манна–Уитни). На 60 мин эксперимента частота вызванных спайков понизилась до $3,6 \pm 0,8$ спайков/стимул, а на 70 мин (10 мин после третьей инфузии метамизола) – до $2,8 \pm 0,8$ спайков/стимул, что составляло $36 \pm 8\%$ и $29 \pm 7\%$ от исходных показателей соответственно (см. рисунок 30). В конце регистрации (90 мин с момента инфузии первой дозы метамизола) средняя плотность ответа была $3,0 \pm 0,7$ спайков/стимул ($30 \pm 8\%$ от исходного уровня, изменения достоверны при $P < 0,0001$, тест Вилкоксона), что существенно отличалось от значений контрольной группы в соответствующей временной точке ($6,1 \pm 0,9$ спайков/стимул, $P=0,0001$, $U=0,0$, тест Манна–Уитни) (см. рисунки 30, 31).

В то же время «метамизол-индифферентные» нейроны не продемонстрировали каких-либо существенных изменений вызванной электростимуляцией ТМО активности после введения метамизола ($P=0,43$, $F_r=12,2$, тест Фридмана) (см. рисунок 30). В каждой из временных точек эксперимента после инфузии препарата средняя частота вызванных разрядов в этой популяции клеток значимо не отличалась ни от исходных показателей ($9,6 \pm 1,3$ спайков/стимул, $P > 0,05$, тест Вилкоксона), ни от соответствующих значений контрольной группы ($P > 0,05$, тест Манна–Уитни). Как и в случае с фоновой активностью, исходные средние частоты вызванных спайков клеточных подгрупп «респондеров» ($9,9 \pm 1,1$ спайков/стимул) и «нон-респондеров» ($9,6 \pm 1,3$ спайков/стимул) достоверно не различались ($P > 0,99$, $U=31,0$, тест Манна–Уитни).

4.2.4 Обсуждение

В проведенном исследовании было показано, что внутривенное введение метамизола может сопровождаться дозозависимым угнетением фоновой спайковой активности нейронов ВЗМЯ таламуса и их ответов на электрическую стимуляцию ТМО. ВЗМЯ является высшей субкортикальной релейной структурой, модулирующей проведение сенсорной информации от экстра- и интракраниальных рецепторов по тригемино-таламо-кортикальному пути (Liu Y. et al., 2009; Edvinsson L., 2011; Nosedá R. et al., 2011). Очевидно, что уменьшение возбудимости составляющих его клеток будет приводить к нарушению передачи в кору ноцицептивного потока, возникающего при активации системы тройничного нерва – ключевого процесса, лежащего в основе патогенеза головных болей.

Как уже упоминалось в п. 4.1.1, ранее было показано, что многие эффективные антимигренозные препараты, например пропранолол и атенолол (Shields K.G., Goadsby P.J.,

2005), наратриптан (Shields K.G., Goadsby P.J., 2006), вальпроат и баклофен (Andreou A. et al., 2010; Sokolov A.Y. et al., 2013), олцегепант (Summ O. et al., 2010) и топирамат (Andreou A.P., Goadsby P.J., 2011) при различных способах введения тормозят вызванные дуральной электростимуляцией и/или микроионофорезом глутамата ответы нейронов ВЗМЯ. В проведенном исследовании впервые показано, что метамизол при внутривенном введении обладает аналогичным эффектом. Так, после назначения препарата более половины нейронов основной группы, параллельно с выраженным и стабильным угнетением частоты фоновых разрядов, демонстрировали дозозависимое подавление вызванной электрической стимуляцией ТМО спайковой активности, формируя своего рода «метамизол-чувствительную» популяцию. Поскольку фоновая активность является важной интегративной характеристикой нейрона, отражающей его собственный функциональный статус, интенсивность периферических входов и степень модулирующих влияний соседних нейроанатомических структур, то мониторинг динамики не только ответов клеток ВЗМЯ, но и частоты их спонтанных спайков после введения препарата позволяет более надежно и полно оценить его эффект. Поэтому можно с уверенностью утверждать, что результатом действия метамизола является уменьшение общей – как базовой, так и индуцированной – возбудимости нейронов ВЗМЯ.

Вероятно, метамизол способен подавлять нейрональную активность, затрудняя тем самым ноцицептивную трансмиссию, различными нейрохимическими механизмами, которые активно изучаются и ранее уже освещались в литературе. Так, в обеспечении обезболивающего действия препарата показано участие опиоидергической системы, реализуемое с вовлечением структур эндогенного антиноцицептивного контроля, в частности, околотоводопроводного серого вещества и ростральной вентромедиальной области продолговатого мозга (Tortorici V. et al., 1996; Vasquez E., Vanegas H., 2000; Hernández N., Vanegas H., 2001; Vazquez E. et al., 2005; Nozadze I. et al., 2009); обсуждается также возможная посредническая роль каннабиноидных рецепторов (Escobar W. et al., 2012; Rogosch T. et al., 2012; Schlosburg J.E. et al., 2012) и монооксида азота (Romero T.R. et al., 2011). Также установлено, что метамизол редуцирует TRPA1-вызванное высвобождение CGRP из отростков первичных сенсорных нейронов, что представляется чрезвычайно интересным моментом в свете представлений о ключевой роли этого нейропептида в патогенезе мигрени (Nassini R. et al., 2015).

Однако основным фармакологическим эффектом метамизола, определяющим его – точнее, его активных метаболитов – антиноцицептивные свойства, является угнетение синтеза простагландинов (Shimada S.G. et al., 1994) как в ЦНС, так и на периферии за счет блокады различных изоформ циклооксигеназы (ЦОГ); при этом нередко отмечается преимущественная селективность препарата в отношении ЦОГ-3 на фоне сравнительно умеренного ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, хотя единого мнения на эту тему нет (Chandrasekharan N.V. et al., 2002;

Simmons D.L., 2003; Hinz B. et al., 2007; Pierre S.C. et al., 2007; Rezende R.M. et al., 2008; Muñoz J. et al., 2010; Rogosch T. et al., 2012). Известно, что обладающие схожей фармакодинамикой нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), например ацетилсалициловая кислота (Kirthi V. et al., 2013), кеторолак (Taggart E. et al., 2013), диклофенак (Derry S. et al., 2013) и др., равно как и анальгетик-антипиретик парацетамол (Derry S., Moore R.A., 2013), являются эффективными средствами для купирования приступа мигрени и ГБН и рассматриваются как препараты первой линии терапии этих нозологий (Speciali J.G. et al., 2008; Gilmore B., Michael M., 2011; Da Silva A.N., Tepper S.J., 2012). На электрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции было показано, что неселективные ЦОГ-ингибиторы кеторолак, индометацин и напроксен реверсируют развитие периферической и центральной сенситизации в системе тройничного нерва, уменьшая возбудимость клеток Гассерова ганглия (Levy D. et al., 2008) и СЯТН (Jakubowski M. et al., 2005, 2007; Sokolov A.Y. et al., 2010), соответственно, что во многом объясняет антицефалгические свойства этих агентов. В свою очередь, полученные в настоящей работе данные убедительно доказывают, что эффективность метамизола как средства abortивного лечения головных болей может быть связана с подавлением активности таламических тригемино-васкулярных нейронов 3-го порядка.

Вместе с тем, было выявлено, что не все нейроны основной группы одинаково реагируют на метамизол. Так, 7 из 16 исследованных клеток не изменяли интенсивность своего ответа на дуральную электростимуляцию, формируя «метамизол-нечувствительную» популяцию; частота их спонтанных разрядов также оставалась стабильной после введения препарата и была сопоставима с контролем и исходными показателями на протяжении всего эксперимента. Интересно, что нейроны двух выявленных популяций не отличались друг от друга ни по нейрофизиологическим свойствам – все клетки широкого динамического диапазона, ни по особенностям анатомической локализации в ядре, ни по исходным значениям спайковой активности до назначения препарата – причем как фоновой, так и вызванной, формируя исходно однородную группу. По всей видимости, нечувствительность к метамизолу была обусловлена некими внутренними причинами, т.е. индивидуальными особенностями метаболизма отдельных исследуемых клеток, выявление которых может стать целью дополнительной серии экспериментов.

В завершение представляется необходимым отметить один важный, хотя и несколько спорный момент, касающийся экстраполяции и практического значения полученных результатов. Существует устоявшееся представление о том, что выбранная для исследования модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции релеативна именно мигрени (Arulmani U. et al., 2006; Gupta S., Villalón C.M., 2010), так как она подразумевает стимуляцию интракраниальных сенсорных окончаний тройничного нерва, вовлеченность которых в патогенез этого

заболевания не вызывает сомнений (Goadsby P.J. et al., 2009; Messlinger K., 2009). Однако будет справедливо предположить, что полученные данные о механизме действия метамизола могут объяснять его обезболивающий эффект не только при мигрени, но и при ГБН. Совершенно очевидно, что в результате спинальной тригемино-цервикальной конвергенции экстра- и интракраниальных сенсорных входов (Sessle B.J., 2000; Bartsch T., Goadsby P.J., 2003; Sokolov A.Y. et al., 2012) центральный нейроанатомический путь передачи в кору восходящего ноцицептивного сигнала будет единым, вне зависимости от периферического источника последнего. Постулируется, что активация и последующая сенситизация нейронов СЯТН и таламуса характерны как для мигрени (Bernstein C., Burstein R., 2012), так и для ГБН (Bendtsen L., 2003; Cathcart S. et al., 2010), особенно при её хронизации, что говорит в пользу наличия общих звеньев в патогенезе этих нозологий. Поэтому уместно сделать вывод, что уменьшение возбудимости таламических нейронов может быть механизмом реализации терапевтической эффективности метамизола как при мигрени, так и при ГБН.

Результаты представленной серии опытов опубликованы и доступны по ссылке: Sokolov A.Y., Lyubashina O.A., Sivachenko I.B., Panteleev S.S. Effects of intravenous metamizole on ongoing and evoked activity of dura-sensitive thalamic neurons in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2014 May 15;731:58-64. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.03.006.

Глава 5

МОДЕЛЬ ТРИГЕМИНО-ДУРОВАСКУЛЯРНОЙ НОЦИЦЕПЦИИ КАК СПОСОБ СКРИНИНГА ПРЕПАРАТОВ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНТИЦЕФАЛГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

На сегодняшний день в сфере лекарственной терапии мигрени, как, впрочем, и других цефалгий, отмечается явная стагнация. Несмотря на известную широту выбора, перечень используемых противомигренозных препаратов – как abortивного, так и превентивного ряда – долгие годы остается почти неизменным (Antonaci F. et al. 2016), что, с учетом их сравнительно умеренной эффективности и не всегда благоприятного профиля безопасности, предопределяет высокую неудовлетворенную потребность в средствах профилактики и купирования мигрени (Tfelt-Hansen P., Olesen J., 2012). Поэтому изыскание новых действенных способов медикаментозного менеджмента этого заболевания входит в круг первостепенных задач здравоохранения и медико-биологической науки.

Существуют как минимум три основных пути оптимизации фармакотерапии мигрени. Первый – наиболее трудоемкий и дорогой – связан с созданием препаратов с принципиально новой фармакодинамикой. К их числу могут относиться, например, антагонисты CGRP-, TRPV1-, EP4-, VPAC1-, OX1/2-, NMDA-, AMPA-, mGluR5-, iGluR5- или каппа-опиоидных рецепторов, ингибиторы NOS и агонисты NPY1-, 5-HT1F-, CB1- или A1A-рецепторов, находящиеся в настоящий момент на разных стадиях экспериментального изучения или клинических исследований (Diener H.C. et al., 2015; Oliveira M.M. et al., 2016; Waung M.W. et al., 2016; Xie J.Y. et al., 2017; Goadsby P.J. et al., 2017).

Второй путь, менее сложный и затратный, заключается в уходе от парадигмы монотерапии и создании комбинированных препаратов, представляющих собой фиксированное сочетание уже известных и апробированных лекарственных средств различных фармакологических классов, способных потенцировать действие друг друга (Krymchantowski A.V., 2004, 2006). Прежде всего, это комбинации специфических (триптаны, эрготамин) и неспецифических (нестероидные противовоспалительные средства [НПВС], прокинетики) антимигренозных агентов, например, суматриптан + напроксен, ризатриптан + рофекоксиб или ризатриптан + тримебутин, клиническая эффективность которых, как правило, выше по сравнению с отдельными их компонентами (Krymchantowski A.V., Jevoux C.C., 2007; Mett A, Tfelt-Hansen P., 2008; Khoury C.K., Couch J.R., 2010; Law S. et al., 2016). К этой же группе могут относиться миксты триптанов с веществами, улучшающими их фармакокинетические свойства (Munjal S. et al. 2017), и комбинация эрготамин + кофеин, известная в нашей стране под брендом «Кофетамин». Однако наиболее распространенный вариант комбинирования

заключается в смешении различных средств с неспецифическими в отношении мигрени механизмами действия, что позволяет, помимо всего прочего, расширить перечень показаний к назначению получаемых препаратов. К числу подобных микстур относятся «Индопрокаф» (индометацин + прохлорперазин + кофеин), «Амафен» (парацетамол + буталбитал + кофеин), «Фиоринал» (буталбитал + кофеин + аспирин + кодеин), а также зарегистрированные в России «Пенталгин», «Цитрамон», «Каффетин», «Солпадеин» и т.д. (Di Monda V. et al., 2003; Mett A., Tfelt-Hansen P., 2008; Anneken K. et al., 2010). Следует отметить, пожалуй, единственную общую их черту в виде обязательного наличия в рецепте кофеина.

Ну и, наконец, третьим способом расширения и улучшения имеющегося арсенала антицефалгических средств может быть обоснованный поиск фармакологических агентов среди препаратов, разрешенных к клиническому применению по иным, т.е. не связанным с головной болью, показаниям, но имеющим в этом плане определенный потенциал (Linde M. et al., 2013; Check J.H., Cohen R., 2013; Buettner C. et al., 2015; Halker R.B. et al., 2016; Gonçalves A.L. et al., 2016; Moutal A. et al., 2016; Thompson D.F., Saluja H.S., 2017; Pomeroy J.L. et al., 2017). Такого рода идея сама по себе не нова и не раз выдерживала апробацию в клинике, поскольку большинство используемых в лечении мигрени препаратов не являются профильными, что, однако, не мешает их более или менее успешному применению в терапии этого заболевания (Schellenberg R. et al., 2008; Soleimanpour H. et al., 2012; Mazaheri S. et al., 2015; Gaffigan M.E et al., 2015; Gonçalves A.L. et al., 2016).

В настоящей главе представлены результаты по доклиническому исследованию некоторых препаратов, как использующихся, так и не применяющихся в клинической практике, претендующих на роль антицефалгических средств на основании их фармакологических свойств и ряда предварительных наблюдений.

5.1 Опыты с фиксированной комбинацией 2,4-дихлорбензоат калия + карбамазепин + кофеин

5.1.1 Введение

Несмотря на существование неопределенно большого количества комбинированных средств, использующихся для лечения различных – включая цефалгии – болевых синдромов, их перечень продолжает пополняться. Так, в 2007 году начались доклинические исследования нового препарата с рабочим названием «Мигрепин», представляющего собой фиксированную комбинацию *2,4-дихлорбензоата калия (18,5%), карбамазепина (74,1%) и кофеина (7,4%)* – далее ДХБККК. В серии скрининговых тестов на животных было показано, что ДХБККК

обладает обезболивающей, противовоспалительной, жаропонижающей, противосудорожной и антиоксидантной активностями (Звягинцева Т.В. и соавт., 2007; Сырвая А.О., 2009а,б,в; 2011).

Большинство из этих эффектов являются полезными с точки зрения терапии головных болей различной этиологии, в т.ч. мигрени. При этом каждый из входящих в комбинацию компонентов имеет определенный антицефалгический потенциал. Так, калиевая соль 2,4-дихлорбензойной кислоты, также известная как «Анальбен», рассматривается как ненаркотический анальгетик и НПВС (Левитин Е.Я. и др., 1998; Левитин Е.Я., 2004; Камаль Т.Э., 2005; Bevz N. et al., 2014), а НПВС являются, пожалуй, основными неспецифическими средствами купирования головных болей любой этиологии (Rothrock J.F., 2010; Affaitati G. et al., 2017). Карбамазепин – противосудорожный агент, использующийся, в том числе, для лечения невралгии тройничного нерва (Wiffen P.J. et al., 2014) и имеющий схожие компоненты фармакодинамики с такими известными в области профилактики мигрени препаратами, как вальпроат и топирамат (Chiossi L. et al., 2014). Более того, данные проведенного нами ранее неконтролируемого клинического исследования свидетельствуют, что карбамазепин – наряду с указанными выше антиконвульсантами – также может вполне успешно применяться в качестве превентивного противомигренозного средства (Амелин А.В. и др., 2007). Что же касается кофеина, то это, пожалуй, наиболее противоречивый компонент ДХБККК в плане наличия именно антицефалгических свойств (Shapiro R.E., 2008). С одной стороны, он является известным адьювантом анальгетиков (Derry C.J. et al., 2014) и обладает собственной обезболивающей активностью (Baratloo A. et al., 2016); по данным пилотного исследования, кофеин при внутривенном введении даже способен купировать приступ мигрени (Baratloo A. et al., 2015). С другой стороны, чрезмерное использование кофеина – прежде всего в сочетании с барбитуратами и НПВС – рассматривается как фактор хронизации головных болей (Scher A.I. et al., 2004) и формирования лекарственного злоупотребления (Shapiro R.E., 2008; Feeney R., 2016), а прекращение его потребления повышает эффективность abortивной терапии мигрени (Lee M.J. et al., 2016). Тем не менее, как уже отмечалось выше, кофеин является почти обязательным компонентом разного рода комбинированных анальгетиков, успешно использующихся для лечения цефалгических атак (Diener H.C. et al., 2011, 2014).

Таким образом, на основании представления о свойствах компонентов ДХБККК и данных непрофильных экспериментальных исследований можно предположить, что эта комбинация окажется эффективным средством купирования приступа головной боли, в частности, мигрени. Однако даже для предварительного позиционирования препарата именно как антимигренозного средства, необходимо его доклиническое изучение в эксперименте на специфических моделях цефалгий, среди которых наиболее информативной является модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции (Andreou A.P. et al., 2010; Akerman S. et al., 2013). Учитывая

важнейшее значение СЯТН в патогенезе цефалгий (см. главу 1), целью настоящего исследования явилось изучение влияния ДХБККК на фоновую и вызванную электрическим раздражением ТМО активность конвергентных нейронов этого нейроанатомического образования.

Работа проводилась в рамках трехстороннего договора «О научно-практическом сотрудничестве в исследованиях» между кафедрой фармакологии и медицинской рецептуры Харьковского национального медицинского университета, Институтом фармакологии им. А.В. Вальдмана СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и лабораторией кортико-висцеральной физиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН от 01 июня 2009 года. Все без исключения эксперименты были полностью выполнены на базе и с использованием материально-технических ресурсов последнего из вышеуказанных учреждений.

5.1.2 Методические дополнения

Серия опытов проводилась на самцах крыс линии Вистар (n=21) массой 320-400 г. Основная группа (n=16) получала ДХБККК (препарат предоставлен Харьковским национальным медицинским университетом) в дозах 12,5 (n=4), 25 (n=5) и 37,5 (n=7) мг/кг. Изучаемое вещество разводили *ex tempore* в 0,75 мл растворителя и вводили внутривенно медленно в течение 1 мин. Подбор животных для исследования каждой дозы осуществлялся случайным образом. В контрольной группе (n=5) вводили эквивалентный объем растворителя при прочих равных условиях эксперимента. Рецепт растворителя был получен эмпирическим путем. В его состав входили следующие компоненты: диметилсульфоксид (ДМСО) – 5%, этанол – 10%, полиэтиленгликоль (ПЭГ-400) – 20% и 0,9% физиологический раствор – 65%. После добавления в растворитель действующего вещества (ДХБККК) смесь необходимо было греть на водяной бане 5-7 мин до получения однородной мелкодисперсной суспензии. Перед введением животным контрольной группы обязательно осуществлялся «холостой» прогрев растворителя.

После нахождения нейрона СЯТН, соответствующего условиям отбора (см. главу 2) и имеющего в течение минимум 15 мин стабильные показатели фоновой активности и ответа на электростимуляцию ТМО, однократно производили запись последних (0 мин) в качестве исходных значений. Далее вводили ДХБККК в одной из трех исследуемых доз или растворитель и через каждые 5-15 минут после инфузии оценивали их эффекты на нейрональную активность в течение 75 мин. На каждом животном регистрировался только один нейрон.

5.1.3 Результаты

Общие свойства зарегистрированных нейронов

В серии острых опытов была зарегистрирована активность 21 нейрона СЯТН. Исследованные нейроны характеризовались стабильной фоновой активностью в виде одиночных аритмических разрядов с частотой следования в среднем $9,2 \pm 1,6$ спайков/с. Все клетки отвечали увеличением частоты спайков в 3-8 раз на ипсилатеральную механическую – как тактильную, так и ноцицептивную – стимуляцию морды в области глазницы, переносицы, верхней губы, лба и виска, однако не реагировали на контралатеральное раздражение указанных областей. Одиночное электрическое раздражение ТМО ипсилатерально по отношению к стороне регистрации вызывало реакцию нейронов в виде пачечного разряда, состоящего минимум из 2-х спайков (рисунок 33).

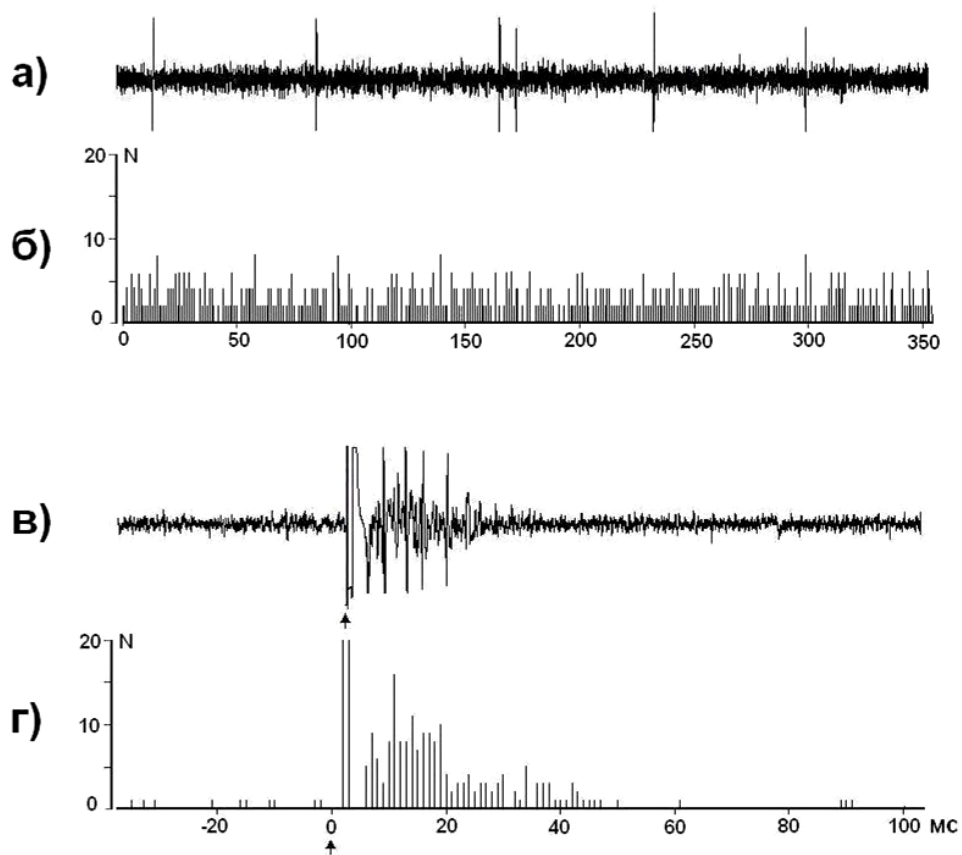


Рисунок 33 – Типичные осциллограммы фоновой активности нейрона СЯТН (а), его ответа на одиночное электрическое раздражение ТМО (в) и соответствующие им перистимульные гистограммы (б, г).

На гистограммах по оси абсцисс – время в мс, по оси ординат – количество спайков в бине, 1 бин=1 мс. Стрелка – момент стимуляции ТМО. Гистограммы накоплены по 50 (б) и 20 (г) реализациям анализа временных отрезков фоновой (а) и вызванной (в) нейрональной активностей с частотой следования 1 и 0,3 Гц соответственно.

Латентный период ответа был не более 12 мсек, а общая продолжительность паттерна вызванной активности, как правило, не превышала 30 мсек. Описанные свойства позволяют характеризовать исследованные клетки как конвергентные мультирецептивные нейроны широкого динамического диапазона, отвечающие на менингеальную электрическую стимуляцию преимущественно по А-дельта входу.

Динамика нейрональной активности в контрольной группе

Средние значения частоты фоновой активности нейронов СЯТН в группе контроля (n=5) после введения растворителя прогрессивно увеличивались в течение всего последующего времени и на 60 мин опыта достигли своего пика в $204,6 \pm 58,5\%$ от исходного уровня (таблица 1). Однако ни в одной из восьми контрольно-временных точек изменения фоновой активности не были достоверны по сравнению с ее исходными значениями (P= 0,19, тест Фридмана).

Таблица 1 – Динамика фоновой активности нейронов СЯТН и их ответов на электрическое раздражение ТМО в контрольной группе (n=5)

Время, мин.	Фоновая активность		Вызванная активность	
	имп/с	% к исходному значению	имп/с	% к исходному значению
<i>До введения растворителя (исходное значение)</i>				
0	8,5±4,2	100	40,8±6,9	100
<i>После введения растворителя</i>				
5	9,8±5,1	122,3±19,6	45,1±10,7	109,8±14,1
10	10,1±5,1	138,1±38,4	38,7±9,1	96,8±16,6
20	11,4±7,2	145,6±45,4	45,0±11,7	114,2±22,5
30	9,8±6,2	143,1±49,0	39,9±8,2	105,8±20,6
40	10,1±5,7	161,0±59,7	42,4±9,0	113,0±24,9
50	10,7±5,5	174,6±60,0	41,6±11,3	110,6±31,2
60	12,2±5,4	204,6±58,5	44,5±9,5	116,4±28,5
75	12,0±5,2	199,5±49,4	48,3±9,9	128,0±29,5
Значимость изменений по сравнению с 0 мин ¹	P=0,12	P=0,19	P=0,75	P=0,75
<i>Примечание:</i>				
¹ Тест Фридмана, значимых изменений нет.				
Данные представлены как M±SEM.				

Динамика ответов нейронов после введения растворителя была аналогична изменениям фоновой активности, т.е. происходило постепенное усиление нейрональных реакций с максимумом значений в $128,0 \pm 29,5\%$ от исходного уровня на 75 мин эксперимента (см. таблицу 1). Изменения вызванной активности также не были достоверными по сравнению с ее исходными значениями ($P=0,75$, тест Фридмана).

Таким образом, введение растворителя не сопровождалось значимыми изменениями фоновой активности и ответов нейронов СЯТН, значения которых, тем не менее, имели тенденцию к увеличению.

Влияние ДХБККК на фоновую активность нейронов СЯТН

ДХБККК в линейке доз 12,5; 25 и 37,5 мг/кг при в/в введении оказывал в целом прямое дозозависимое угнетающее влияние на фоновую активность нейронов СЯТН. Стоит отметить, что увеличение дозы препарата сопровождалось не только нарастанием, но и стабилизацией его тормозного действия. Однако при анализе динамики изменений *нормализованных* показателей нейрональной активности во времени, достоверные по сравнению с контролем различия определялись только в точках 50 и 60 мин для дозы 25 мг/кг ($p=0,03$) и 5 мин для дозы 12,5 мг/кг ($p=0,02$, тест Манна–Уитни). При этом изменения фоновой активности под влиянием ДХБККК в этих дозах не являлись значимыми по сравнению с исходным уровнем (таблицы 2-5).

Таблица 2 – Влияние ДХБККК в дозе 12,5 мг/кг на фоновую активность нейронов СЯТН (абсолютные значения)

Время, мин	Средняя частота \pm SEM фоновой активности в спайках/с в основной и контрольной группах		Значимость изменений по сравнению с контролем ²
	ДХБККК 12,5 мг/кг (n=4)	Контроль (n=5)	
1	2	3	4
<i>До введения препарата или растворителя (исходное значение)</i>			
0	13,76 \pm 5,52	8,5 \pm 4,2	P>0,05
<i>После введения препарата или растворителя</i>			
5	1,36 \pm 0,67	9,8 \pm 5,1	P=0,11
10	3,59 \pm 1,30	10,1 \pm 5,1	P>0,05
20	12,41 \pm 6,29	11,4 \pm 7,2	P>0,05
30	4,11 \pm 1,06	9,8 \pm 6,2	P>0,05
40	1,56 \pm 1,08	10,1 \pm 5,7	P=0,19
50	1,85 \pm 1,39	10,7 \pm 5,5	P=0,19

1	2	3	4
60	1,91±1,77	12,2±5,4	P=0,06
75	1,74±1,21	12,0±5,2	P=0,03#
Значимость изменений по сравнению с 0 мин ¹	P=0,54	P= 0,12	
<i>Примечание:</i>			
¹ Тест Фридмана, значимых изменений нет;			
² Тест Манна–Уитни; # – изменения существенны при P<0,05 по сравнению с контролем.			

Таблица 3 – Влияние ДХБККК в дозе 12,5 мг/кг на фоновую активность нейронов СЯТН (нормализованные данные)

Время, мин	Средняя частота ±SEM фоновой активности в % в основной и контрольной группах		Значимость изменений по сравнению с контролем ²
	ДХБККК 12,5 мг/кг (n=4)	Контроль (n=5)	
<i>До введения препарата или растворителя (исходное значение)</i>			
0	100	100	
<i>После введения препарата или растворителя</i>			
5	24,5±18,4	122,3±19,6	P=0,02#
10	49,6±30,5	138,1±38,4	P=0,19
20	83,2±21,3	145,6±45,4	P>0,05
30	69,6±33,6	143,1±49,0	P>0,05
40	49,7±42,8	161,0±59,7	P>0,05
50	61,4±54,0	174,6±60,0	P>0,05
60	69,7±67,4	204,6±58,5	P>0,05
75	51,5±48,9	199,5±49,4	P=0,11
Значимость изменений по сравнению с 0 мин ¹	P=0,51	P=0,19	
<i>Примечание:</i>			
¹ Тест Фридмана, значимых изменений нет.			
² Тест Манна–Уитни; # – изменения достоверны при P<0,05 по сравнению с контролем.			

Таблица 4 – Влияние ДХБККК в дозе 25 мг/кг на фоновую активность нейронов ТЦК (абсолютные значения)

Время, мин	Средняя частота \pm SEM фоновой активности в спайках/с в основной и контрольной группах		Значимость изменений по сравнению с контролем ²
	ДХБККК 25 мг/кг (n=4)	Контроль (n=5)	
<i>До введения препарата или растворителя (исходное значение)</i>			
0	7,9 \pm 2,1	8,5 \pm 4,2	P=0,95
<i>После введения препарата или растворителя</i>			
5	2,8 \pm 1,6	9,8 \pm 5,1	P=0,21
10	2,5 \pm 2,2	10,1 \pm 5,1	P=0,28
20	3,1 \pm 2,1	11,4 \pm 7,2	P=0,48
30	3,0 \pm 1,6	9,8 \pm 6,2	P=0,67
40	4,4 \pm 2,3	10,1 \pm 5,7	P=0,75
50	2,6 \pm 1,6	10,7 \pm 5,5	P=0,28
60	3,7 \pm 1,9	12,2 \pm 5,4	P=0,19
75	3,2 \pm 2,5	12,0 \pm 5,2	P=0,19
Значимость изменений по сравнению с 0 мин ¹	P=0,58	P=0,12	
<i>Примечание:</i>			
¹ Тест Фридмана, значимых изменений нет;			
² Тест Манна–Уитни, значимых изменений нет.			

Таблица 5 – Влияние ДХБККК в дозе 25 мг/кг на фоновую активность нейронов ТЦК (нормализованные данные)

Время, мин	Средняя частота \pm SEM фоновой активности в % в основной и контрольной группах		Значимость изменений по сравнению с контролем ²
	ДХБККК 25 мг/кг (n=4)	Контроль (n=5)	
1	2	3	4
<i>До введения препарата или растворителя (исходное значение)</i>			
0	100	100	
<i>После введения препарата или растворителя</i>			
5	31,7 \pm 21,8	122,3 \pm 19,6	P=0,06
10	31,6 \pm 28,2	138,1 \pm 38,4	P=0,11

1	2	3	4
20	37,0±26,8	145,6±45,4	P=0,11
30	30,5±13,3	143,1±49,0	P=0,06
40	46,1±25,5	161,0±59,7	P=0,11
50	31,5±19,9	174,6±60,0	P=0,03#
60	49,0±25,7	204,6±58,5	P=0,03#
75	41,6±32,5	199,5±49,4	P=0,06
Значимость изменений по сравнению с 0 мин ¹	P=0,58	P=0,19	
<i>Примечание:</i>			
¹ Тест Фридмана, значимых изменений нет.			
² Тест Манна–Уитни; # – изменения достоверны при P<0,05 по сравнению с контролем.			

В дозе 37,5 мг/кг ДХБККК вызывал выраженное и резкое подавление частоты спонтанной генерации спайков, развивающееся непосредственно после его введения, иногда даже «на игле». Уже через 5 мин после инфузии препарата значение фоновой активности составляло 16,7±7,9% от исходного уровня (достоверно при p<0,001, тест Вилкоксона), после чего происходило ее плавное нарастание до своего максимума в 33,9±12,3% (достоверно по сравнению с исходными значениями при p<0,05, тест Вилкоксона) на 75 мин опыта. Эти изменения значимо (p<0,01 для 5, 10, 60 и 75 мин и p<0,05 для интервала 20-50 мин, тест Манна–Уитни) отличались от контроля в каждой из восьми временных точек регистрации нейрональной активности (таблицы 6 и 7).

Таблица 6 – Влияние ДХБККК в дозе 37,5 мг/кг на фоновую активность нейронов ТЦК (абсолютные значения)

Время, мин	Средняя частота ±SEM фоновой активности в спайках/с в основной и контрольной группах		Значимость изменений по сравнению с контролем ²
	ДХБККК 37,5 мг/кг (n=6)	Контроль (n=5)	
1	2	3	4
<i>До введения препарата или растворителя (исходное значение)</i>			
0	6,4±1,5	8,5±4,2	P=0,93
<i>После введения препарата или растворителя</i>			
5	0,8±0,6***	9,8±5,1	P=0,05#

1	2	3	4
10	1,1±0,8**	10,1±5,1	P=0,08
20	1,0±0,6**	11,4±7,2	P=0,08
30	1,3±0,8*	9,8±6,2	P=0,07
40	1,2±0,8*	10,1±5,7	P=0,05#
50	1,5±0,9*	10,7±5,5	P=0,13
60	1,7±0,9*	12,2±5,4	P=0,02#
75	1,8±1,0*	12,0±5,2	P=0,02#
Значимость изменений по сравнению с 0 мин ¹	P<0,0001	P=0,12	
<i>Примечание:</i>			
¹ Тест Фридмана; *, ** и *** – изменения достоверны при P<0,05, P<0,01 и P<0,001, соответственно, по сравнению с исходными значениями до введения препарата (тест Вилкоксона);			
² Тест Манна–Уитни; # – изменения достоверны при P<0,05 по сравнению с контролем.			

Таблица 7 – Влияние ДХБККК в дозе 37,5 мг/кг на фоновую активность нейронов ТЦК (нормализованные данные)

Время, мин	Средняя частота ±SEM фоновой активности в % в основной и контрольной группах		Значимость изменений по сравнению с контролем ²
	ДХБККК 37,5 мг/кг (n=7)	Контроль (n=5)	
1	2	3	4
<i>До введения препарата или растворителя (исходное значение)</i>			
0	100	100	
<i>После введения препарата или растворителя</i>			
5	16,7±7,9***	122,3±19,6	P=0,003##
10	21,6±9,5***	138,1±38,4	P=0,003##
20	24,2±10,6**	145,6±45,4	P=0,02#
30	26,1±11,3**	143,1±49,0	P=0,03#
40	26,0±11,4*	161,0±59,7	P=0,03#
50	30,6±11,9*	174,6±60,0	P=0,02#
60	34,5±12,7*	204,6±58,5	P=0,005##

1	2	3	4
75	33,9±12,3*	199,5±49,4	P=0,005##
Значимость изменений по сравнению с 0 мин ¹	P<0,0001	P=0,19	
<i>Примечание:</i>			
¹ Тест Фридмана; *, ** и *** – изменения достоверны при P<0,05, P<0,01 и P<0,001, соответственно, по сравнению с исходными значениями до введения препарата (тест Вилкоксона);			
² Тест Манна–Уитни; # и ## – изменения достоверны при P<0,05 и P<0,01, соответственно, по сравнению с контролем.			

Влияние ДХБККК на вызванную электрическим раздражением ТМО активность нейронов СЯТН

ДХБККК оказывал схожее с динамикой подавления частоты спонтанных спайков ингибирующее влияние на вызванную электрическим раздражением ТМО активность нейронов СЯТН. С увеличением дозы препарата также происходило нарастание его редуцирующего влияния на нейрональные ответы. Вместе с тем анализ тайм-курса их изменений под влиянием ДХБККК в дозах 12,5 и 25 мг/кг не выявил существенных различий ни с исходными значениями, ни с контролем (таблицы 8-11).

Таблица 8 – Влияние ДХБККК в дозе 12,5 мг/кг на вызванную электрическим раздражением ТМО активность нейронов СЯТН (абсолютные значения)

Время, мин	Средняя частота ±SEM вызванной активности в спайках/с в основной и контрольной группах		Значимость изменений по сравнению с контролем ²
	ДХБККК 12,5 мг/кг (n=4)	Контроль (n=5)	
1	2	3	4
<i>До введения препарата или растворителя (исходное значение)</i>			
0	74,0±14,7	40,8±6,9	p=0,12
<i>После введения препарата или растворителя</i>			
5	58,5±9,4	45,1±10,7	P>0,05
10	66,3±17,8	38,7±9,1	P>0,05
20	82,0±30,0	45,0±11,7	P>0,05
30	81,8±35,8	39,9±8,2	P>0,05

1	2	3	4
40	64,5±21,2	42,4±9,0	P>0,05
50	55,3±11,7	41,6±11,3	P>0,05
60	58,3±8,8	44,5±9,5	P>0,05
75	65,8±5,4	48,3±9,9	P>0,05
Значимость изменений по сравнению с 0 мин ¹	P=0,84	P=0,75	
<i>Примечание:</i>			
¹ Тест Фридмана, значимых изменений нет.			
² Тест Манна–Уитни, значимых изменений нет.			

Таблица 9 – Влияние ДХБККК в дозе 12,5 мг/кг на вызванную электрическим раздражением ТМО активность нейронов СЯТН (нормализованные данные)

Время, мин	Средняя частота ±SEM вызванной активности в % в основной и контрольной группах		Значимость изменений по сравнению с контролем ²
	ДХБККК 12,5 мг/кг (n=4)	Контроль (n=5)	
<i>До введения препарата или растворителя (исходное значение)</i>			
0	100	100	
<i>После введения препарата или растворителя</i>			
5	81,4±8,3	109,8±14,1	P>0,05
10	85,6±7,4	96,8±16,6	P>0,05
20	102,3±17,3	114,2±22,5	P>0,05
30	102,1±24,8	105,8±20,6	P>0,05
40	87,7±17,3	113,0±24,9	P>0,05
50	77,9±11,6	110,6±31,2	P>0,05
60	87,8±19,5	116,4±28,5	P>0,05
75	99,1±19,7	128,0±29,5	P>0,05
Значимость изменений по сравнению с 0 мин ¹	P=0,87	P=0,75	
<i>Примечание:</i>			
¹ Тест Фридмана, значимых изменений нет.			
² Тест Манна–Уитни, значимых изменений нет.			

Таблица 10 – Влияние ДХБККК в дозе 25 мг/кг на вызванную электрическим раздражением ТМО активность нейронов СЯТН (абсолютные значения)

Время, мин	Средняя частота \pm SEM вызванной активности в имп/с в основной и контрольной группах		Значимость изменений по сравнению с контролем ²
	ДХБККК 25 мг/кг (n=5)	Контроль (n=5)	
<i>До введения препарата или растворителя (исходное значение)</i>			
0	37,7 \pm 4,6	40,8 \pm 6,9	P=0,84
<i>После введения препарата или растворителя</i>			
5	25,1 \pm 7,7	45,1 \pm 10,7	P>0,05
10	27,6 \pm 9,1	38,7 \pm 9,1	P>0,05
20	27,9 \pm 8,2	45,0 \pm 11,7	P>0,05
30	29,3 \pm 7,6	39,9 \pm 8,2	P>0,05
40	30,4 \pm 8,5	42,4 \pm 9,0	P>0,05
50	30,6 \pm 9,3	41,6 \pm 11,3	P>0,05
60	33,3 \pm 10,3	44,5 \pm 9,5	P>0,05
75	32,4 \pm 9,9	48,3 \pm 9,9	P>0,05
Значимость изменений по сравнению с 0 мин ¹	P=0,64	P=0,75	
<i>Примечание:</i>			
¹ Тест Фридмана, значимых изменений нет.			
² Тест Манна–Уитни, значимых изменений нет.			

Таблица 11 – Влияние ДХБККК в дозе 25 мг/кг на вызванную электрическим раздражением ТМО активность нейронов СЯТН (нормализованные данные)

Время, мин	Средняя частота \pm SEM вызванной активности в % в основной и контрольной группах		Значимость изменений по сравнению с контролем ²
	ДХБККК 25 мг/кг (n=5)	Контроль (n=5)	
1	2	3	4
<i>До введения препарата или растворителя (исходное значение)</i>			
0	100	100	
<i>После введения препарата или растворителя</i>			
5	65,6 \pm 17,2	109,8 \pm 14,1	P>0,05
10	72,0 \pm 22,8	96,8 \pm 16,6	P>0,05

1	2	3	4
20	74,1±22,9	114,2±22,5	P>0,05
30	79,7±24,6	105,8±20,6	P>0,05
40	84,5±28,8	113,0±24,9	P>0,05
50	86,2±32,6	110,6±31,2	P>0,05
60	92,5±34,2	116,4±28,5	P>0,05
75	94,2±37,1	128,0±29,5	P>0,05
Значимость изменений по сравнению с 0 мин ¹	P=0,64	P=0,75	
<i>Примечание:</i>			
¹ Тест Фридмана, значимых изменений нет.			
² Тест Манна–Уитни, значимых изменений нет.			

В то же время в дозе 37,5 мг/кг препарат оказывал выраженное подавление вызванной активности, значение которой уже через 5 мин после его введения составляло 28,1±12,4% от исходного уровня (достоверно при P<0,001, тест Вилкоксона). За все время опыта (75 мин) минимальная степень ингибирования ответов была зарегистрирована на 50-й мин, когда значение нейрональной активности было 47,3±9,2% (достоверно по сравнению с исходными значениями при P<0,05, тест Вилкоксона). Это единственная из восьми временная точка, в которой не оказалось значимых по сравнению с контролем различий; в интервалах от 5 до 40 мин и от 60 до 75 мин угнетение ответов было достоверным по отношению к контрольным значениям в соответствующих отрезках времени (P<0,05, тест Манна–Уитни) (рисунок 34, таблицы 12 и 13).

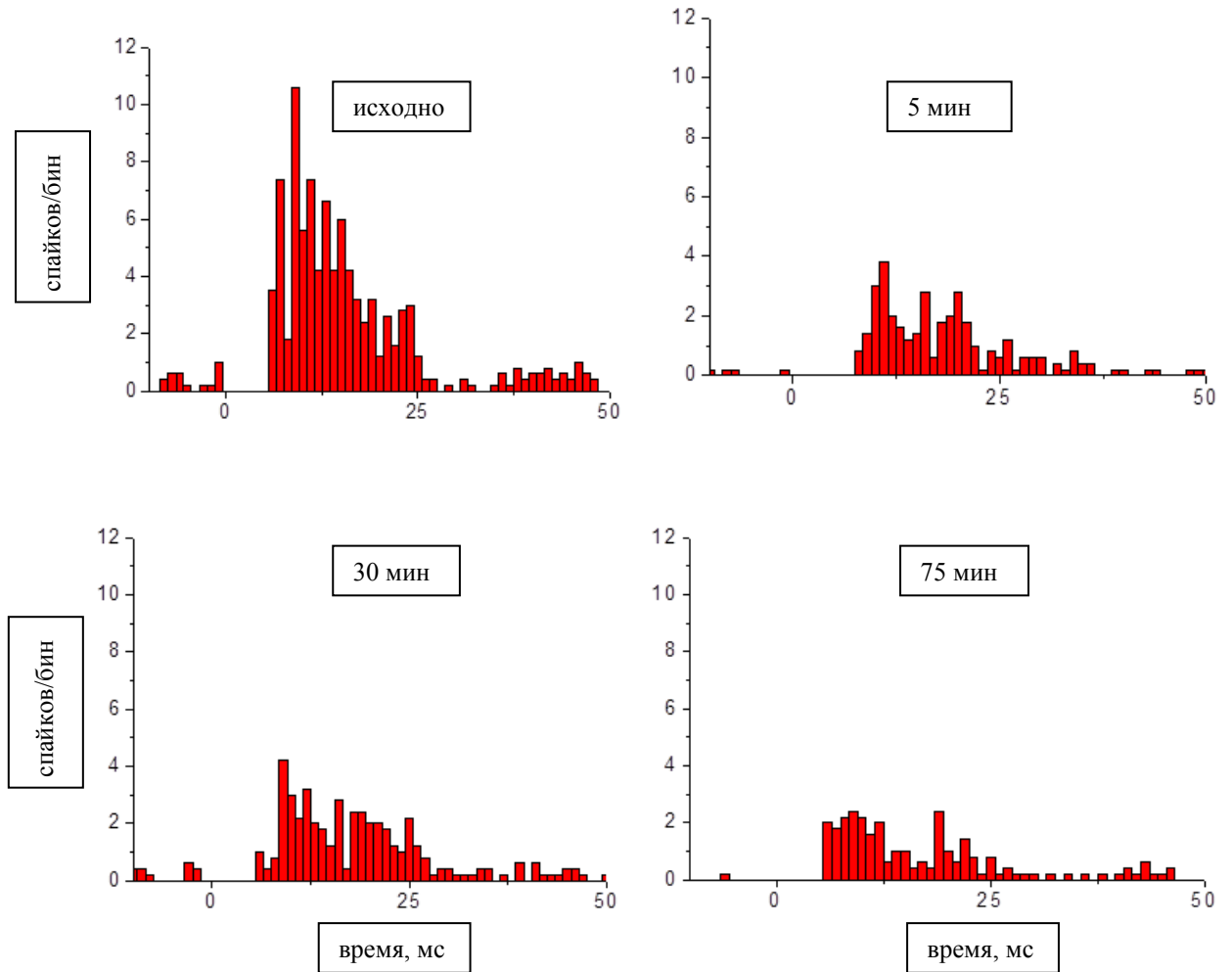


Рисунок 34 – Суммарные перистимульные гистограммы ответов нейронов СЯТН ($n=7$) на одиночное электрическое раздражение ТМО до (исходно) и через 5, 30 и 75 минут после внутривенного введения ДХБККК в дозе 37,5 мг/кг.

На графиках: по оси абсцисс – время в мс, 0 – момент стимуляции. По оси ординат – среднее число разрядов в бине. 1 бин=1 мсек. Гистограммы накоплены по 20 последовательным реализациям одиночного электрораздражения ТМО с частотой 0,3Гц. Артефакт стимуляции удален.

Таблица 12 – Влияние ДХБККК в дозе 37,5 мг/кг на вызванную электрическим раздражением ТМО активность нейронов СЯТН (абсолютные значения)

Время, мин	Средняя частота \pm SEM вызванной активности в имп/с в основной и контрольной группах		Значимость изменений по сравнению с контролем ²
	ДХБККК 37,5 мг/кг (n=5)	Контроль (n=5)	
<i>До введения препарата или растворителя (исходное значение)</i>			
0	35,8 \pm 7,9	40,8 \pm 6,9	p=0.84
<i>После введения препарата или растворителя</i>			
5	4,2 \pm 3,7**	45,1 \pm 10,7	p=0,008##
10	5,2 \pm 4,7*	38,7 \pm 9,1	p=0,03#
20	5,8 \pm 3,9*	45,0 \pm 11,7	p=0,016#
30	7,8 \pm 3,6*	39,9 \pm 8,2	p=0,008##
40	10,4 \pm 3,6*	42,4 \pm 9,0	p=0,008##
50	12,6 \pm 3,0*	41,6 \pm 11,3	p=0,03#
60	11,4 \pm 3,6*	44,5 \pm 9,5	p=0,008##
75	11,4 \pm 2,1*	48,3 \pm 9,9	p=0,008##
Значимость изменений по сравнению с 0 мин ¹	P=0,002	P=0,75	
<p><i>Примечание:</i> ¹ Тест Фридмана; * и ** – изменения достоверны при P <0,05 и P <0,01, соответственно, по сравнению с исходными значениями до введения препарата (тест Вилкоксона); ² Тест Манна–Уитни; # и ## – изменения достоверны при P <0,05 и P <0,01, соответственно, по сравнению с контролем.</p>			

Таблица 13 – Влияние ДХБККК в дозе 37,5 мг/кг на вызванную электрическим раздражением ТМО активность нейронов СЯТН (нормализованные данные)

Время, мин	Средняя частота \pm SEM вызванной активности в % в основной и контрольной группах		Значимость изменений по сравнению с контролем ²
	ДХБККК 37,5 мг/кг (n=7)	Контроль (n=5)	
<i>До введения препарата или растворителя (исходное значение)</i>			
0	100	100	
<i>После введения препарата или растворителя</i>			
5	28,1 \pm 12,4***	109,8 \pm 14,1	p=0,005##
10	32,6 \pm 14,2***	96,8 \pm 16,6	p=0,02#
20	34,4 \pm 14,2*	114,2 \pm 22,5	p=0,02#
30	38,5 \pm 13,2*	105,8 \pm 20,6	p=0,03#
40	41,2 \pm 10,0*	113,0 \pm 24,9	p=0,03#
50	47,3 \pm 9,2*	110,6 \pm 31,2	p=0,07
60	45,5 \pm 10,6*	116,4 \pm 28,5	p=0,01#
75	44,0 \pm 8,5*	128,0 \pm 29,5	p=0,01#
Значимость изменений по сравнению с 0 мин ¹	P=0,0014	P=0,75	
<i>Примечание:</i>			
¹ Тест Фридмана; * и *** – изменения достоверны при P <0,05 и P <0,001, соответственно, по сравнению с исходными значениями до введения препарата (тест Вилкоксона);			
² Тест Манна–Уитни; # и ## – изменения достоверны при P <0,05 и P <0,01, соответственно, по сравнению с контролем.			

5.1.4 Обсуждение

Ранее было доказано, что клинически эффективные антимигренозные препараты различных фармакологических групп, например триптаны (Goadsby P.J., Knight Y., 1997), НПВС (Jakubowski M. et al., 2005, 2007), ГАМК-миметики (Соколов А.Ю. и др., 2008) и CGRP-антагонисты (Storer R.J. et al., 2004), при разных способах введения достоверно угнетают спайковую активность нейронов СЯТН, что является одним из ключевых аспектов их фармакодинамики. Аналогичные результаты были получены и при изучении субстанций, которым пророчат применение для борьбы с мигренью в будущем. К их числу относятся, в частности, агонисты каннабиноидных CB-1 рецепторов (Akerman S. et al., 2007), ванилоидные TRPV1-лигики (Lambert G.A. et al., 2009), блокаторы GluK1-рецепторов (Andreou A.P. et al.,

2015), негативные аллостерические модуляторы mGlu5-рецепторов (Waung M.W. et al., 2016), селективные дофаминиметики (Charbit A.R. et al., 2011), NPY Y1-агонисты (Martins-Oliveira M. et al., 2016) и орексин А (Goadsby P.J. et al., 2009). Поэтому совершенно справедливо утверждать, что если некое вещество оказывает угнетающее влияние на нейрональную активность в ТЦК, то оно обладает потенциальными антицефалгическими свойствами и может быть рекомендовано к клинической апробации (Shields K.G., Goadsby P.J., 2005; Andreou A.P. et al., 2010; Akerman S. et al., 2013).

В проведенном исследовании было выявлено, что ДХБККК обладает прямым дозозависимым угнетающим влиянием на активность нейронов СЯТН. Внутри ядра этот эффект может быть равновероятно реализован как на пре-, так и на постсинаптическом уровне. Если говорить с определенным упрощением, то в пользу первого скорее свидетельствует торможение ответов нейронов на стимуляцию ТМО, а в пользу второго – подавление фоновой нейрональной активности. Подобное предположение является спекулятивным и может быть оспорено с позиции других авторов, располагающих, например, данными о зависимости фоновой активности нейронов тригемино-цервикального комплекса от интенсивности периферических входов (Roch M. et al., 2007), однако точно установить уровень действия препарата при внутривенном способе его введения не представляется возможным. Впрочем, как фоновая, так и вызванная активность в сумме представляют собой интегративную характеристику нейрональной возбудимости, общая оценка изменения которой под влиянием ДХБККК, собственно, и являлась первостепенной задачей исследования.

Совершенно очевидно, что нейрхимический механизм действия ДХБККК многогранен и складывается из эффектов входящих в его состав компонентов. Так, 2,4-дихлорбензоат калия, имеющий патент РФ №2101011 как анальгетическое средство (Левитин Е.Я. и др., 1998), ингибирует ЦОГ (Мамчур В.И. и др., 2007; Звягинцева Т. В. и др., 2010), снижая тем самым синтез простагландинов, обладающих проалгетическим и сенситизирующим влиянием, в том числе и на сегментарном уровне ЦНС (Jakubowski M. et al., 2005, 2007). Карбамазепин обладает сложной фармакодинамикой, объединяющей в себе блокаду потенциалзависимых Na^+ -каналов нервного волокна, взаимодействие с аденозиновыми рецепторами, угнетение метаболизма дофамина и норадреналина, глутамат-литическое и некоторое ГАМК-миметическое действие (Albani F. et al., 1995; РЛС-2017). Кофеин, кроме модулирования фармакокинетики и фармакодинамики анальгетиков (Derry C.J. et al., 2014), может обладать собственным обезболивающим эффектом за счет блокады аденозиновых рецепторов и потенцирования холинергических влияний эндогенной антиноцицептивной системы (Ghelardini C. et al., 1997; Shapiro R.E., 2008; Baratloo A. et al., 2016). Все эти механизмы в совокупности приводят к

уменьшению функциональной активности нейронов СЯТН и сегментарному торможению проведения болевой информации в вышележащие структуры ЦНС.

В дальнейшем, с точки зрения уточнения центральных нейрональных механизмов действия ДХБККК, представляется весьма интересным исследование его эффективности на модели сенситизации нейронов СЯТН, а также изучение его действия на уровне таламуса (см. главу 4). Локальное ионофоретическое введение препарата в тройничные и таламические сенсорные ядра и его влияние на глутамат-вызванные ответы нейронов этих образований помогут дифференцировать пре- и постсинаптические механизмы угнетения нейрональной активности. Не исключено, что ДХБККК может снижать возбудимость первичных афферентных нейронов тройничного ганглия, подавлять распространение кортикальной депрессии, а также ингибировать нейрогенную дилатацию менингеальных сосудов.

Поводя итог результатам проведенного исследования, можно сделать следующие выводы:

- комбинированный препарат ДХБККК при в/в введении оказывает дозозависимое угнетающее влияние на функциональную активность нейронов СЯТН, что будет сопровождаться торможением проведения ноцицептивной информации от интракраниальных тканей в вышележащие структуры ЦНС;

- полученные данные позволяют расценивать ДХБККК как потенциальное средство для лечения головной боли, в т.ч. мигрени;

- необходимо проведение клинических исследований ДХБККК и изучение его фармакодинамики в эксперименте на альтернативных моделях цефалгий.

Результаты представленной серии опытов опубликованы и доступны по ссылке: Соколов А.Ю., Любашина О.А., Игнатов Ю.Д., Пантелеев С.С., Сыровая А.О., Звягинцева Т.В. Влияние «Мигрепина» на активность нейронов каудального ядра тройничного нерва // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. Т. 74, №5, С. 13-16.

5.2 Опыты с комбинированным средством декстрометорфан + хинидин

5.2.1 Введение

Результаты различных экспериментальных исследований наводят на мысль, что фармакологическая блокада NMDA-опосредованной глутаматергической трансмиссии в тригемино-васкулярной системе может быть весьма перспективным направлением терапии цефалгий (Storer R.J., Goadsby P.J., 1999; Goadsby P.J., Classey J.D., 2000; Classey J.D. et al., 2001; Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Peeters M. et al., 2007; Chan K.Y. et al., 2010; Park J.W. et al., 2012; Tozzi A. et al., 2012). Действительно, *мемантин*, использующийся в

комплексной терапии деменции, спастического синдрома различного генеза и паркинсонизма, проявлял клиническую эффективность в профилактическом лечении мигрени (Charles A. et al., 2007; Bigal M. et al., 2008; Spengos K. et al., 2008) и хронической головной боли напряжения (Henry K.A., 2009; Lindelof K., Bendtsen L., 2009). Интраназальное назначение *кетамина* сопровождалось уменьшением выраженности симптомов мигренозной ауры (Afridi S.K. et al., 2013). Эти данные дают основание рассматривать *NMDA-блокаторы* (Farinelli I. et al., 2009; Ye R. et al., 2009; Andreou A.P., Goadsby P.J., 2009; Evans R.W., 2013) как альтернативные антицефалгические средства превентивного ряда.

Из числа разрешенных к использованию в клинической практике *NMDA-блокаторов*, в качестве достойного кандидата на роль антицефалгического средства может рассматриваться фиксированная комбинация декстрометорфана (20 мг) и хинидина (10 мг) (ДМХ), выпускаемая компанией «Avanir Pharmaceuticals» под брендом «Nuedexta» и одобренная в 2010 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения псевдобульбарного аффекта (Cruz M.P., 2013; Patatianian E., Casselman J., 2014). По всей видимости, именно декстрометорфан (ДМ) является в этой связке основным действующим компонентом, в то время как хинидин выступает в роли его «телохранителя», препятствуя *O*-деметилованию ДМ и превращению его в декстрорфан путем ингибирования конвертирующего фермента CYP2D6 (Olney N., Rosen H., 2010; Garnock-Jones K.P., 2011).

Уникальность комбинации ДМХ в том, что добавление хинидина не только изменяет фармакокинетику ДМ, пролонгируя его жизнь и облегчая системную биодоступность, но и косвенно модулирует его действие. Дело в том, что декстрорфан обладает собственной биологической активностью с несколько отличным от ДМ фармакодинамическим профилем. Это вносит свою лепту в конечное влияние ДМ на организм, которое, таким образом, определяется суммой эффектов как непосредственно самого ДМ, так и его метаболита декстрорфана (Rechnick R.N., Poland R.E., 2004; Chen Y.W. et al., 2007; Lauterbach E.C., 2012). Указанная особенность может объяснять некоторые побочные реакции при использовании «чистого» ДМ, в частности его наркогенный потенциал, что является крайне нежелательным явлением, особенно с учетом длительности терапии (Reissig C.J. et al., 2012). Угнетение метаболизма ДМ позволяет свести эти риски к минимуму (Marier J.F. et al., 2004; Werling L.L. et al., 2007; Zawertailo L.A. et al., 2010).

Оба компонента комбинации демонстрируют ряд фармакологических качеств, наличие которых позволяет рассматривать ДМХ как потенциальное антимигренозное средство.

Так, ДМ, являющийся противокашлевым препаратом центрального действия, обладает, во-первых, свойствами неконкурентного антагониста *NMDA*-подтипа ионотропных глутаматных рецепторов (Weinbroum A.A. et al., 2000; Siu A., Drachtman R., 2007; Werling L.L. et

al., 2007; Lauterbach E.C., 2012; Taylor C.P. et al., 2016; Sakhaee E. al., 2017), а, как уже было сказано выше, NMDA-рецептор представляется перспективной мишенью для новых антицефалгических агентов (Antonaci F. et al., 2016; Waung M.W. et al., 2016).

Во-вторых, ДМ способен блокировать потенциал-зависимые кальциевые каналы (Werling L.L. et al., 2007a; Kamel I.R. et al., 2008; Lauterbach E.C., 2011, 2012), а некоторые антагонисты кальция хорошо зарекомендовали себя в терапии мигрени, прежде всего, как средства превентивного ряда (D'Amico D., Tepper S.J., 2008; Miller S., 2012; Antonaci F. et al., 2016), хотя есть данные об успешном применении верапамила и для купирования приступа (Yu W., Horowitz S.H., 2003). Интересно, что механизм релаксирующего действия ДМ на стенку церебральных сосудов (Kamel I.R. et al., 2008) – блокада кальциевых каналов – аналогичен таковому у бета-адренолитика пропранолола (Sekic E.G. et al., 2013), являющегося эффективным средством профилактики мигрени.

В-третьих, ДМ проявляет антидепрессивные качества (Werling L.L. et al., 2007b; Lauterbach E.C., 2011, 2012, 2016), а трициклические антидепрессанты (ТСА) являются препаратами с доказанной клинической эффективностью в отношении профилактики мигрени (Couch J.R. et al., 2011; Kalita J. et al., 2013). На препаратах мозга крысы было показано наличие общих участков связывания, в частности, сигма-1-, альфа-2-адренорецепторов и 5-НТ транспортера, у ДМ, amitriptилина и флуоксетина (Werling L.L. et al., 2007b; Nguyen L. et al., 2014, 2016; Nguyen L., Matsumoto R.R., 2015; Taylor C.P. et al., 2016), что свидетельствует об определенной схожести их фармакодинамики.

В-четвертых, ДМ обладает анальгетическим (Hewitt D.J., 2000; Weinbroum A.A. et al., 2000; Weinbroum A.A., Ben-Abraham R., 2001; Berrino L. et al., 2003; McCartney C.J. et al., 2004; Siu A., Drachtman R., 2007) и местноанестезирующим (Hou C.H. et al., 2006; Chen Y.W. et al., 2007a, 2007b, 2011) свойствами. Выше (**п. 5.1.1**) уже говорилось о том, что ненаркотические анальгетики и НПВС широко используются для «амбулаторного» купирования приступа головной боли малой и средней интенсивности (Rothrock J.F., 2010; Tepper D.E., 2013; Affaitati G. et al., 2017). Местноанестезирующий эффект ДМ едва ли представляет интерес в контексте рассмотрения препарата в качестве гипотетического антимигренозного средства, однако сам факт его наличия и выраженность позволяют оценить высокую степень подавления чувствительности, прежде всего болевой (Hou C.H. et al., 2006; Chen Y.W. et al., 2007a, 2007b, 2011). Кроме этого, местноанестезирующая активность подразумевает наличие у ДМ мембраностабилизирующих свойств, определяемых блокадой натриевых каналов (Chen Y.W. et al., 2007b), что является полезным с точки зрения принципиальной возможности уменьшения нейрональной возбудимости, лежащей в основе развития сенситизации и распространяющейся корковой депрессии (РКД).

В-пятых, не исключено, что ДМ обладает агонистической активностью в отношении 5-НТ1b/1d-рецепторов (Werling L.L. et al., 2007b; Lauterbach E.C., 2011, 2012), а селективные 5-НТ1b/1d-агонисты (триптаны) являются специфическими препаратами первой линии для купирования атаки мигрени, эффективность и безопасность которых доказана многочисленными клиническими исследованиями (Chowdhury D., 2010; Da Silva A.N., Tepper S.J., 2012; Edvinsson L. et al., 2012; Miller S., 2012; Rapoport A.M., 2012; Tepper D.E., 2013).

В свою очередь, хинидин является антиаритмическим препаратом Ia-класса, механизм действия которого связан с блокадой натриевых, калиевых и кальциевых каналов мембран кардиомиоцитов. Несмотря на то, что в составе ДМХ хинидину отведена скромная роль «второго плана», нельзя исключить, что его действие не ограничивается только лишь ингибированием CYP2D6 и метаболической защитой ДМ (Cruz M.P., 2013). Известно, что хинидин обладает мембраностабилизирующим эффектом в нервной ткани, причем не только благодаря его каналотропной активности (Berger T. et al., 2006; Zhang L. et al., 2010), но и за счет ингибирования щелевых контактов (Margineanu D.G., Klitgaard H., 2006; Juszczak G.R., Swiergiel A.H., 2009), что представляется весьма интересным моментом. Так, блокатор щелевых контактов тонаберсат по результатам клинических исследований зарекомендовал себя эффективным и безопасным средством для профилактического лечения мигрени и вполне имеет шанс стать полноправным членом превентивного ряда антимигренозных препаратов (Durham P.L., Garrett F.G., 2009; Silberstein S.D., 2009b; Silberstein S.D. et al., 2009; Barbanti P. et al., 2012; Sarrouilhe D., Dejean C., 2012; Goadsby P.J. et al., 2017). Хинидин обладает аналогичным фармакодинамическим качеством. Более того, в эксперименте он, подобно тонаберсату (Garza I., 2010), блокировал развитие РКД (Margineanu D.G., Klitgaard H., 2006), что имеет важное прогностическое значение. Вполне допустимо, что при наличии таких свойств, препарат может модулировать нейрональную активность в ЦНС, потенцируя влияние ДМ. И хотя минимальность дозировки хинидина (10 мг) практически сводит к нулю вероятность развития подобного сценария, данная гипотеза имеет право на существование и требует дальнейшего детального изучения и уточнения.

Приведенные данные вполне могут служить основанием для проведения доклинических исследований ДМХ на животных моделях цефалгий. Поэтому целью работы было выявление эффектов ДМХ на активность конвергентных нейронов СЯТН с использованием электрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции.

5.2.2 Методические дополнения

Серия опытов проводилась на самцах крыс линии Вистар (n=15) массой 270-320 г. **Основная группа** (n=8) получала внутривенно раствор ДМХ (Nuedexta, «Avanir Pharmaceuticals», США), при этом использовался *кумулятивный* режима дозирования: трехкратное введение фиксированной дозы 15/7,5 мг/кг в объеме 0,5 мл через каждые 30 мин. **Контрольная группа** (n=7) получала эквивалентные объемы физиологического раствора по аналогичной схеме назначения. В каждом случае исходный, т.е. до введения ДМХ или физраствора, уровень фоновой активности нейронов СЯТН и их ответов на электростимуляцию ТМО оценивался трехкратно с интервалом 5 мин (-10, -5, 0 мин). При наличии сравнительно устойчивых исходных показателей животному вводили исследуемый препарат или физраствор, эффекты которых на нейрональную активность оценивали через каждые 5-10 мин после их инфузии. Общее время эксперимента составляло 90 мин. На каждом животном регистрировался только один нейрон.

5.2.3 Результаты

Общие свойства зарегистрированных нейронов

Зарегистрированные нейроны (n=15) располагались в пределах каудальной порции левого СЯТН от 1,5 до 3,5 мм каудальнее задвижки, 1,2-2,4 мм левее средней линии и на глубине 0,5-1,4 мм от поверхности мозга (рисунок 35, А). Все клетки получали ипсилатеральные конвергентные афферентные входы от ТМО и лицевой поверхности морды; кожные рецептивные поля локализовались в периорбитальной области (n=9), на вибриссной подушке (n=4) и на верхней губе (n=2) (см. рисунок 35, Б).

Все нейроны отвечали на тактильную (прикосновение, поглаживание) и ноцицептивную (сильное давление, щипок) механическую стимуляцию кожных рецептивных полей и на этом основании классифицировались как клетки широкого динамического диапазона (см. рисунок 35, В). Все нейроны были фоновоактивными с частотой спонтанных разрядов от 3 до 17 спайков/с (см. рисунок 35, Г). Исходно средние частоты фоновых спайков в контрольной и основной группах значимо не различались ($P=0,78$, $U=25,0$, тест Манна–Уитни) и составляли $8,7\pm 2,1$ и $10,5\pm 1,1$ спайков/с соответственно.

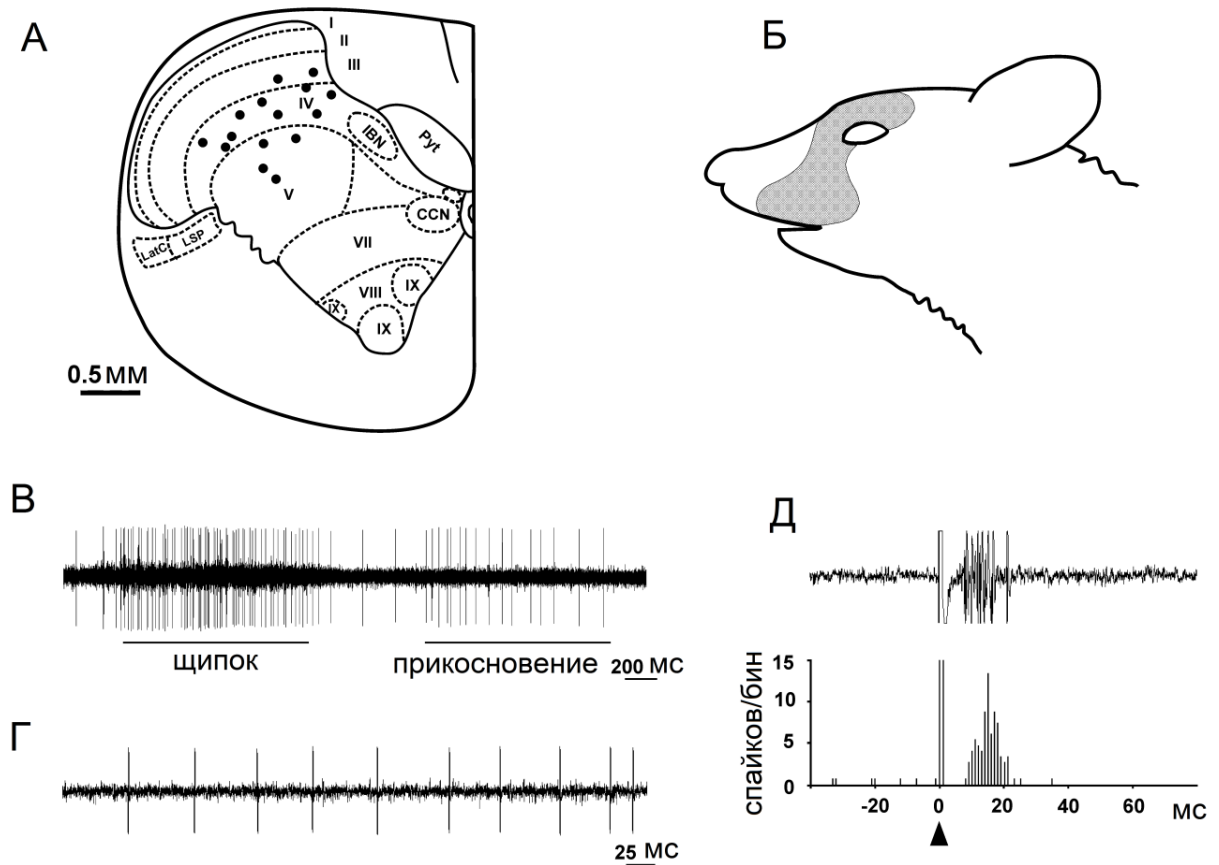


Рисунок 35 – Общие свойства зарегистрированных нейронов СЯТН

На рисунке на панели (А) представлен фронтальный срез спинного мозга крысы на уровне С1; черные точки в границах СЯТН – локализация кончика регистрирующего микроэлектрода. Обозначения: I-IX – пластины Рекседа, CCN – центральное цервикальное ядро, IBN – внутреннее базиллярное ядро, LatC – латеральное цервикальное ядро, LSP – латеральное спинальное ядро, Pyr – пирамидальный тракт. На панели (Б) – зона кожных рецептивных полей. На (В) – осциллограмма ответа нейрона на тактильное и ноцицептивное раздражения; горизонтальная черта внизу – отметка отрезка времени длительностью 200 мс. На (Г) – нативная осциллограмма типичной фоновой активности нейрона СЯТН; горизонтальная черта внизу – отметка отрезка времени длительностью 25 мс. На (Д) – типичный ответ нейрона СЯТН на одиночное электрическое раздражение ТМО (вверху) и соответствующая гистограмма (внизу), набранная по 20 реализациям одиночного электрораздражения ТМО с частотой 0,3 Гц. На гистограмме по оси абсцисс – время в мс, стрелка – момент подачи электрического стимула, по оси ординат – частота спайков в бине, 1 бин=1 мс.

Нейроны обеих групп отвечали на одиночное электрическое раздражение ТМО пачкой из 3-7 спайков с латентностью, соответствующей активации главным образом Аδ-волокон (см. рисунок 35, Д). Исходно средние частоты вызванных спайков в контрольной и основной группах значимо не различались ($P=0,85$, $U=22,0$, тест Манна–Уитни) и составляли $5,0 \pm 0,5$ и $5,8 \pm 0,8$ спайков/стимул соответственно.

Влияние ДМХ или физиологического раствора на фоновую активность нейронов СЯТН

Кумулятивное введение физраствора не вызывало значимых изменений фоновой активности ($P=0,43$, $Fg=12,2$, тест Фридмана): на всем протяжении эксперимента в каждой из временных точек её показатели существенно не отличались от исходных значений ($8,7\pm 2,1$ спайков/с, $P>0,05$, тест Вилкоксона) (рисунок 36).

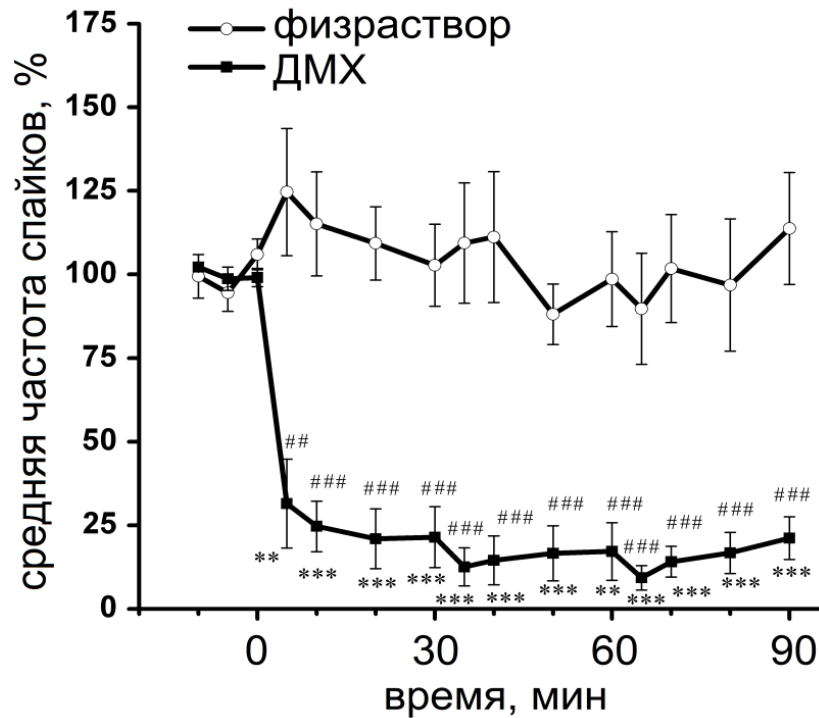


Рисунок 36 – Эффект кумулятивного введения ДМХ на фоновую активность нейронов СЯТН

На рисунке показано изменение во времени средних значений \pm SEM частот фоновых разрядов нейронов СЯТН после кумулятивного введения (трехкратная инфузия через каждые 30 мин) ДМХ (черные квадраты, $n=8$) или физраствора (белые кружки, $n=7$). По оси абсцисс – время в мин, где отметки 0, 30 и 60 – моменты 1-й, 2-й и 3-й инфузии соответственно; по оси ординат – средняя частота разрядов в процентах к исходному уровню до введения ДМХ или физраствора. Уровни значимости обозначены как ** и *** при $P<0,01$ и $0,001$, соответственно, по сравнению с контролем (тест Манна–Уитни), и как # и ### при $P<0,01$ и $0,001$, соответственно, по сравнению с исходными значениями (тест Вилкоксона).

В свою очередь, инфузия ДМХ оказывала мощный подавляющий эффект на спонтанную нейрональную активность ($P=0,0006$, $Fg=34,3$, тест Фридмана). Уже через 5 мин после первого введения средняя частота спонтанных спайков резко снизилась с $10,5\pm 1,1$ до $2,8\pm 0,8$ спайков/с ($31\pm 13\%$ от исходных значений, изменения значимы при $P=0,008$, тест Вилкоксона), что существенно отличалось от данных группы контроля в соответствующей временной точке ($P=0,004$, $U=4,0$, тест Манна–Уитни). Далее фоновая активность продолжала незначительное

снижение и к 30 мин эксперимента её частота составляла $21 \pm 9\%$ ($2,5 \pm 1,2$ спайков/с) от исходного уровня (см. рисунок 36).

Вторая и третья инфузии по сути лишь дополнительно стабилизировали «обрывной» угнетающий эффект ДМХ на спонтанную активность клеток СЯТН (см. рисунок 36). Через 5 мин после второго введения препарата, средняя частота фоновых импульсов составляла $1,4 \pm 0,7$ спайков/с ($13 \pm 6\%$ от исходного уровня, $P=0,0002$, тест Вилкоксона), а спустя 30 мин (60 мин эксперимента) – $2,1 \pm 1,2$ спайков/с ($17 \pm 9\%$ от исходных значений), что существенно отличалось от контроля в соответствующей временной точке ($8,5 \pm 2,0$ спайков/с, $P=0,0012$, $U=2,0$, тест Манна–Уитни). Через 5 мин после третьей инфузии, фоновая активность снизилась до своего минимума в $1,1 \pm 0,6$ спайков/с ($9 \pm 4\%$ от исходного уровня), а к окончанию регистрации (90 мин эксперимента) средняя частота спонтанных разрядов составляла $2,1 \pm 0,7$ спайков/с ($21 \pm 6\%$ от исходного уровня, $P=0,0002$, тест Вилкоксона), что также значимо отличалось от соответствующего по времени показателя контрольной группы ($9,8 \pm 2,3$ спайков/с, $P=0,0003$, $U=0,0$, тест Манна–Уитни).

Влияние ДМХ или физиологического раствора на вызванную электрическим раздражением ТМО активность нейронов СЯТН

В отличие от физраствора, внутривенное кумулятивное введение которого не сопровождалось существенными изменениями вызванной активности ($P=0,48$, $Fr=11,5$, тест Фридмана), ДМХ значимо подавлял ответы нейронов СЯТН на электростимуляцию ТМО ($P=0,005$, $Fr=28,2$, тест Фридмана), причем ступенчатый характер этого подавления четко соответствовал во времени трем инфузионным шагам (рисунок 37).

Так, через 5 мин после первого введения ДМХ, средняя частота вызванных разрядов снизилась с исходных $5,8 \pm 0,8$ до $4,1 \pm 0,4$ спайков/стимул, что составляло $76 \pm 7\%$ от начального уровня ($P=0,013$, тест Вилкоксона) и значимо отличалось от контроля в соответствующей временной точке ($4,8 \pm 0,6$ спайков/стимул, $p=0,04$, $U=10,0$, тест Манна–Уитни). К 30 мин эксперимента паттерн ответа состоял из $4,4 \pm 0,4$ спайков/стимул ($80 \pm 6\%$ от исходных значений, изменения значимы при $P=0,016$, тест Вилкоксона), что, впрочем, статистически не отличалось от данных контрольной группы ($4,9 \pm 0,6$ спайков/стимул, $P=0,07$, $U=12,0$, тест Манна–Уитни) (см. рисунок 37).

Вторая инфузия ДМХ вызвала дальнейшее уменьшение средней частоты вызванных разрядов, которая спустя 5 мин после введения препарата составляла $3,3 \pm 0,6$ спайков/стимул ($64 \pm 9\%$ от исходного уровня, $P=0,005$, тест Вилкоксона), что существенно отличалось от контроля ($5,1 \pm 0,8$ спайков/стимул, $P=0,014$, $U=7,0$, тест Манна–Уитни). В течение последующих 25 мин ситуация принципиально не менялась: наблюдалась лишь незначительная флуктуация показателей нейрональной активности.

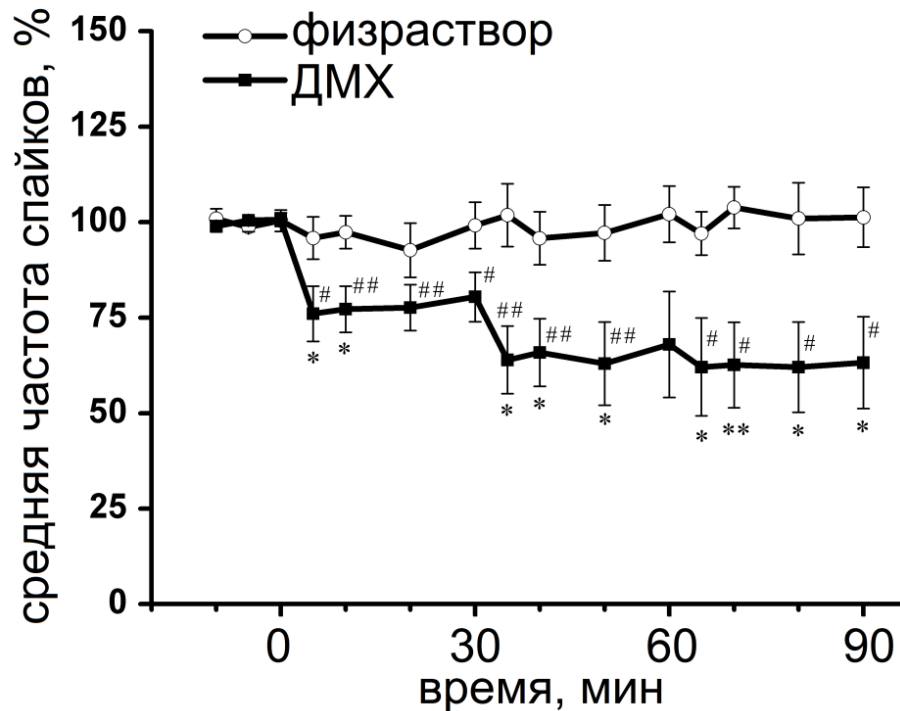


Рисунок 37 – Эффект кумулятивного введения ДМХ на ответы нейронов СЯТН на электрическую стимуляцию ТМО.

На рисунке показано изменение во времени средних значений \pm SEM частот вызванных электростимуляцией ТМО разрядов нейронов СЯТН после кумулятивного введения (трехкратная инфузия через каждые 30 мин) ДМХ (черные квадраты, $n=8$) или физраствора (белые кружки, $n=7$). По оси абсцисс – время в мин, где отметки 0, 30 и 60 – моменты 1-й, 2-й и 3-й инфузии соответственно; по оси ординат – средняя частота разрядов в процентах к исходному уровню до введения ДМХ или физраствора. Уровни значимости обозначены как * при $P<0,05$ по сравнению с контролем (тест Манна–Уитни), и как # и ## при $P<0,05$ и $P<0,01$, соответственно, по сравнению с исходными значениями (тест Вилкоксона).

Шестидесятую минуту эксперимента можно охарактеризовать как «точку выпадения» статистически значимых различий, поскольку ответ в $3,6\pm 0,7$ спайков/стимул ($68\pm 14\%$ от начального уровня до введения ДМХ) существенно не отличался ни от исходных значений ($P=0,08$, тест Вилкоксона), ни от показателя группы контроля ($P=0,09$, $U=13,0$, тест Манна–Уитни). Через 5 мин после третьей инфузии частота вызванных разрядов снизилась до $3,2\pm 0,6$ спайков/стимул ($62\pm 13\%$ от исходного уровня, $P=0,02$, тест Вилкоксона), и вплоть до окончания регистрации в каждой из точек тайм-курса эксперимента её показатели существенно отличались как от начального уровня ($P<0,05$, тест Вилкоксона), так и от контроля ($P<0,05$, тест Манна–Уитни) (см. рисунок 37).

5.2.4 Обсуждение

В проведенном нами исследовании было выявлено, что ДМХ при в/в введении обладает прямым дозозависимым угнетающим влиянием на фоновую активность нейронов СЯТН и их ответы на электрическое раздражение ТМО. Очевидно, что уменьшение возбудимости указанных клеток будет сопровождаться сегментарным торможением проведения ноцицептивной информации от мозговых оболочек в вышележащие структуры ЦНС, что является ключевым компонентом фармакодинамики многих известных антимигренозных препаратов (см п. 5.1.4).

Выявленный ингибиторный эффект ДМХ на нейрональную активность в СЯТН может быть в равной степени реализован как на уровне самого ядра (пре- и/или постсинаптическое торможение), так и с вовлечением супраспинальных модулирующих структур эндогенного антиноцицептивного контроля. Кроме этого, препарат может подавлять функцию первичных афферентов, действуя непосредственно на нейроны тройничного ганглия. Спекулятивные рассуждения на эту тему не могут быть конкретизированы, поскольку использовался системный способ ведения ДМХ, при котором невозможно точно локализовать точку приложения эффекта препарата. Это, к сожалению, является безусловным ограничением самой методики и диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Угнетающее действие ДМХ на возбудимость нейронов СЯТН может осуществляться с вовлечением различных нейрохимических механизмов, так как препарат обладает мультифокусной фармакологической активностью. Действительно, помимо способности блокировать NMDA-рецепторы и медленные кальциевые каналы (Siu A., Drachtman R., 2007; Kamel I.R. et al., 2008), ДМ является агонистом сигма-1-рецепторов, блокирует М-холинорецепторы, ингибирует серотониновый и норэпинефриновый транспортеры, а также улучшает норадренергическую трансмиссию в ЦНС путем блокады пре- и активации постсинаптических альфа-2-адренорецепторов (Werling L.L. et al., 2007; Lauterbach E.C., 2011, 2012). Так, в единственном ранее проведенном экспериментальном исследовании, релятивном мигрени, ДМ в сигма-1-зависимой манере угнетал РКД (Anderson T.R., Andrew R.D., 2002). Способность ДМ модулировать функцию серотонин- и адренергической нейромедиаторных систем представляется весьма важной особенностью его фармакодинамики, поскольку участие указанных систем в патогенезе мигрени не вызывает сомнений (Соколов А.Ю. и соавт., 2011б, 2013). Как уже отмечалось в п. 5.2.1, не исключается наличие у ДМ и свойств агониста 5-НТ1b/1d-рецепторов (Werling L.L. et al., 2007; Lauterbach E.C., 2011, 2012, 2016), что позволяет рассматривать его в качестве препарата, в том числе, и с «триптаноподобной» фармакодинамикой. Что же касается хинидина, то он способен не только улучшать системную

биодоступность ДМ (Cruz M.P., 2013), но и оказывать самостоятельное мембраностабилизирующее действие в клетках нервной ткани (Berger T. et al., 2006; Margineanu D.G., Klitgaard H., 2006; Zhang L. et al., 2010). Очевидно, что способность хинидина угнетать трансмембранные катионные токи, в частности натриевый, будет потенцировать аналогичный эффект ДМ (Chen Y.W. et al., 2007b).

Полученные в работе данные позволяют предварительно предположить наличие у ДМХ потенциальных антицефалгических свойств. Для получения веских оснований позиционирования этого препарата как средства-кандидата для лечения мигрени, необходимо его полномасштабное доклиническое изучение на альтернативных животных моделях цефалгий, а также проведение клинических исследований.

Результаты представленной серии опытов опубликованы и доступны по ссылке: Sokolov A.Y., Lyubashina O.A., Berkovich R.R., Pantelev S.S. Intravenous dextromethorphan/quinidine inhibits activity of dura sensitive spinal trigeminal neurons in rats // Eur. J. Pain. 2015 Sep;19(8):1086-94. doi: 10.1002/ejp.631.

5.3 Опыты с гранисетроном

5.3.1 Введение

Учитывая внушительное количество экспериментально-клинических данных, одними из вероятных кандидатов на роль антимигренозных средств могут рассматриваться селективные антагонисты 5-НТЗ-рецепторов – так называемые «сетроны», использующиеся для профилактики и устранения тошноты и рвоты, возникающих при лечении цитостатиками и проведении лучевой терапии, а также после хирургических операций (Katzung B.G., Trevor A.J., 2015; Navari R.M., Aapro M., 2016). Основание для такого предположения складывается из нескольких составляющих.

Во-первых, в клинической практике сетроны проявляют обезболивающий эффект при лечении как болевых синдромов внечерепной локализации, так и – что более важно в рамках намеченной цели исследования – различных орофациалгий. Например, **трописетрон** зарекомендовал себя в качестве анальгетика при хронической «low back pain» (Stratz T., Müller W., 2004) и, как и **доласетрон**, при фибромиалгии (Färber L. et al., 2001; Späth M. et al., 2004; Vergne-Salle P. et al., 2011). При тендинопатиях и артралгиях локальная инфильтрация триггерных точек **трописетроном** была сопоставима по эффективности с использованием комбинации дексаметазона и лидокаина (Müller W., Stratz T., 2004), а в терапии гонартрита при внутрисуставном введении этот препарат не уступал по обезболивающему действию

метилпреднизолону (Samborski W. et al., 2004). **Алосетрон** и **цилансетрон** демонстрировали хорошие результаты при синдроме раздраженного кишечника (Rahimi R. et al., 2008; Ford A.C. et al., 2009). Также есть данные, что антагонисты 5-НТЗ-рецепторов могут эффективно уменьшать вероятность возникновения и тяжесть боли, возникающей при инъекции пропофола (Wang W. et al., 2016).

Кроме этого, инъекция **гранисетрона** в полость височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) (Voog U. et al., 2004) или жевательные мышцы (Christidis N. et al., 2007, 2015) сопровождалась развитием анальгетического эффекта и у пациентов, страдающих дисфункцией ВНЧС (ДВНЧС) и лицевыми миалгиями, и при различного рода искусственно-индуцированных орофациальных болевых синдромах (Ernberg M. et al., 2000; Christidis N. et al., 2008; Louca S. et al., 2013).

Во-вторых, сетроны проявляют обезболивающую, антиаллодиническую и антигипералгетическую активность на различных животных моделях не только ветроушной (Rahman W. et al., 2004; Donovan-Rodriguez T. et al., 2006; Dogrul A. et al., 2009; Panteleev S.S. et al., 2015; Nasirinezhad F. et al., 2016), но и тройничной ноцицепции. Это представляется чрезвычайно важным, поскольку тройничный нерв, формирующий вместе с краниальными сосудами функционально единую тригемино-васкулярную систему, играет ключевую роль в патогенезе любых цефалгий (Goadsby P.G., 2012; Edvinsson L. et al., 2012; Burstein R. et al., 2015; Akerman S. et al., 2016). В частности, **трописетрон** при разных способах введения у крыс с индуцированным полным адьювантом Фрейнда (CFA) персистирующим воспалением ВНЧС подавлял болевое поведение во 2-ю фазу орофациального формалинового теста, предотвращал формалин-индуцированное накопление c-fos белков в каудальном подъядре СЯТН и угнетал ответы нейронов этого образования на разномодальную стимуляцию фациальных тканей (Okamoto K. et al. 2004, 2005, 2006). Этот же препарат – в противовес потенцирующему эффекту брадикинина и субстанции Р – ингибировал вызванные серотонином ионные токи в ЦПМ нейронов тройничного ганглия крыс (Hu W.P. et al., 2004, 2005). Локальная блокада 5-НТЗ-рецепторов в СЯТН с помощью микроинъекции 5-НТЗ-блокера **Y25130** устраняла симптомы поздней гипералгезии, вызванной перевязкой инфраорбитального нерва (Okubo M. et al., 2013) или инъекцией CFA в массетер у крыс (Chai B. et al., 2012). У предварительно стрессированных форсированным плаванием крыс **ондансетрон** при локальной аппликации на область каудальной порции СЯТН угнетал фоновую активность и вызванные введением АТФ в ВНЧС ответы нейронов этого ядра, а также уменьшал площадь их кожных рецептивных полей (Okamoto K. et al., 2015).

В-третьих, при посредничестве 5-НТЗ-рецепторов серотонин может непосредственно активировать и сенситизировать периферические окончания тройничного нерва, а также

способствовать их антидромной активации (Bannister K. et al., 2009), т.е. вызывать изменения, рассматриваемые как важное звено патогенеза мигрени (Edvinsson L. et al., 2012; Burstein R. et al., 2015; Akerman S et al., 2016). Кроме этого, серотонин может 5-НТЗ-зависимо усиливать ноцицептивную трансмиссию в тригемино-васкулярной системе за счет усиления высвобождения из центральных терминалей тройничных афферентов алгогенных нейропептидов: CGRP, нейрокинина А и субстанции Р (Bannister K. et al., 2009). Логично предположить, что блокаторы 5-НТЗ-рецепторов будут нивелировать указанные эффекты их лиганда (Faerber L. et al., 2007).

В-четвертых, в проведенных уже более четверти века назад двух клинических исследованиях – хотя и с нерепрезентативными выборками – **гранисетрон** оказался эффективным в качестве средства купирования приступа мигрени (Couturier E.G. et al., 1991; Rowat B.M. et al., 1991).

В-пятых, приступы мигрени нередко сопровождаются тошнотой и рвотой (Láinez M.J. et al., 2013), т.е. состояниями, являющимися, по сути, прямым показанием к назначению сетронов (Katzung B.G., Trevor A.J., 2015).

В-шестых, 5-НТЗ-антагонисты обладают слабой антидепрессивной активностью (Gupta D. et al., 2016), а антидепрессанты давно и успешно используются в профилактике цефалгий (Smitherman T.A. et al., 2011).

И, наконец, в-седьмых, эффективные в abortивной монотерапии мигрени метоклопрамид (Gaffigan M.E. et al., 2015; Eken C., 2015) и пропофол (Soleimanpour H. et al., 2012; Dhir A., 2016) обладают в т.ч. и 5-НТЗ-литической активностью (Schwarzberg M.N., 1994; Barann M. et al., 2000, 2008; Walkembach J. et al., 2005), и нельзя исключить, что именно этот компонент их фармакодинамики является необходимым для проявления антицефалгических свойств. В ключе этих рассуждений логично предположить, что селективные 5-НТЗ-антагонисты также могут быть уместны в качестве средств купирования мигренозной атаки.

Несмотря на столь, казалось бы, мощный и позитивный бэкграунд, блокаторы 5-НТЗ-рецепторов не используются в терапии мигрени. Причин этому видится как минимум три: наличие экспериментальных (Oshima K. et al., 2005, 2006; Xiao Y. et al., 2008) и клинических (Ferrari M.D. et al., 1991; Chappell A.S. et al., 1994; Khan R.B., 2002; Ernberg M. et al., 2003) данных, противоположных вышеизложенным, т.е. так или иначе опровергающих или ставящих под сомнение возможность обезболивания путем блокады 5-НТЗ-рецепторов, отсутствие масштабных контролируемых клинических исследований и явная нехватка доклинических проектов на профильных моделях цефалгий.

Действительно, если говорить о последних, то к ним можно отнести, пожалуй, только две работы, и то лишь с определенным приближением. Так, на культуре нейронов тройничного

ганглия, **гранисетрон** – равно как и суматриптан – предотвращал потенцирующее влияние серотонина на капсаицин-вызванное высвобождение CGRP (Loyd D.R. et al., 2011), что коррелирует с ранее полученными данными о блокирующем эффекте 5-НТЗ-антагонистов на серотонин-индуцированный экзоцитоз субстанции Р из окончаний С-волокон (Wolf H., 2000). А у кошек **тропи-** и **ондансетрон** блокировали расширяющий эффект серотонина на среднюю менингеальную артерию (Lambert G.A. et al., 2004).

Совершенно очевидно, что этих данных недостаточно для адекватной преклинической оценки вероятной антимигренозной активности сетронов. Поэтому, учитывая ключевую роль в нейробиологии цефалгий СЯТН и ВЗМЯ (Burstein R. et al., 2015; Akerman S. et al., 2016), целью настоящей серии опытов было изучение эффектов блокады 5-НТЗ-рецепторов на фоновую и вызванную электростимуляцией ТМО активности нейронов этих образований. При этом, принимая во внимание сравнительно оптимистичные результаты ранее проведенных клинических (Couturier E.G. et al., 1991; Rowat B.M. et al., 1991; Christidis N. et al., 2007, 2015; Louca S. et al., 2013) и экспериментального (Loyd D.R. et al., 2011) исследований, в качестве эталонного 5-НТЗ-антагониста был выбран гранисетрон.

Стоит также отметить, что, кроме чисто прикладного аспекта, задуманная работа имеет и фундаментальную подоплеку – оценка роли 5-НТЗ рецепторов в тригемино-ваксулярной ноцицепции.

Участие серотонина в патогенезе мигрени не вызывает сомнений хотя бы даже потому, что фармакологическое вмешательство при этой нозологии с помощью модуляторов различных 5-НТ-рецепторов может существенно повлиять на интенсивность и/или частоту приступов ГБ (Соколов А.Ю. и др., 2011б; Villalón C.M., VanDenBrink A.M., 2016). С момента становления и в рамках последующей разработки так называемой «серотониновой гипотезы» мигрени постоянно уточнялась роль отдельных подтипов 5-НТ рецепторов в механизмах формирования этого заболевания (Peroutka S.J., 1990; Montastruc J.L., 1991; Fozard J.R., Kalkman H.O., 1994; Johnson K.W. et al., 1998; Hamel E., 1999; Pauwels P.J., John G.W., 1999). В разные годы и с использованием различных методических подходов было показано вовлечение в патофизиологию мигрени 5-НТ1А- (Boers P.M. et al., 2000; Hanoun N. et al., 2003; Demarquay G. et al., 2011), 5-НТ1В/1D- (Tepper S.J. et al., 2002; Goadsby P.J., Classey J.D., 2003; Ramírez Rosas M.B. et al., 2013), 5-НТ1F- (Ramadan N.M. et al., 2003; Rizzoli P.B., 2014; Reuter U. et al., 2015), 5-НТ2А- (Srikiatkachorn A. et al., 2002, 2014; Supornsilpchai W. et al., 2010), 5-НТ2В/2С- (Kalkman H.O., 1994; Schaerlinger B. et al., 2003; Schmitz B. et al., 2015; Segelcke D., Messlinger K., 2016) и 5-НТ7-рецепторов (Wang X. et al., 2010, 2014, 2016), что предопределяло возможность и целесообразность их рассмотрения в качестве мишеней лекарственного воздействия. При этом значение 5-НТЗ-рецепторов, о возможном участии которых в

нейробиологии мигрени говорилось еще более четверти века назад (Ferrari M.D., 1991), равно как и антицефалгический потенциал их лигандов, остаются неясными.

5.3.2 Методические дополнения

Исследование проводилось на самцах крыс линии Вистар ($n=49$) массой 240-375 г. Животные **основной группы** ($n=36$) внутривенно получали гранисетрон (Sigma-Aldrich, США), эффект которого оценивался в трех различных дозах (2, 4 и 6 мг/кг, для каждой из доз) на двух нейроанатомических уровнях (СЯТН и ВЗМЯ), т.е. всего было шесть подгрупп ($n=6$). Животные **контрольной группы** ($n=7$ для опытов на СЯТН и $n=6$ для опытов на ВЗМЯ) внутривенно получали эквивалентные объемы физраствора. В каждом случае исходный, т.е. до введения гранисетрона или физраствора, уровень фоновой активности нейронов СЯТН или ВЗМЯ и их ответов на электростимуляцию ТМО оценивался троекратно с интервалом 5 мин (-10, -5, 0 мин). При наличии сравнительно устойчивых исходных показателей животному вводили исследуемый препарат или физраствор, эффекты которых на нейрональную активность оценивали через каждые 5-15 мин после их инфузии. В каждом эксперименте регистрировался только один нейрон.

5.3.3 Результаты

Общие свойства зарегистрированных нейронов СЯТН

Зарегистрированные нейроны ($n=25$) располагались в пределах каудальной порции левого СЯТН на расстоянии от 0,5 до 3,5 мм каудальнее задвижки, 1,2-2,2 мм левее средней линии и на глубине 0,2-1,3 мм от поверхности мозга, из них 12 клеток залегали в пластинках II-III, а 13 – в IV-V слоях ядра (рисунок 38, А). Все клетки получали ипсилатеральные конвергентные афферентные входы от ТМО и лицевой поверхности морды; кожные рецептивные поля локализовались в периорбитальной области ($n=10$), на поверхности носа ($n=8$), на вибриссной подушке ($n=4$) и на нижней и верхней губах ($n=3$) (см. рисунок 38, Б).

Все нейроны были фоновоактивными с частотой спонтанных разрядов от 2 до 16 спайков/с, в среднем $7,4 \pm 0,7$ спайков/с (см. рисунок 38, В). Все клетки отвечали на тактильную (прикосновение, поглаживание) и ноцицептивную (сильное давление, щипок) механическую стимуляцию кожных рецептивных полей и на этом основании классифицировались как клетки широкого динамического диапазона. Все нейроны также отвечали и на одиночное электрическое раздражение ТМО пачкой из 2-7 разрядов, в среднем $4,6 \pm 0,3$ спайков/стимул, со

средней латентностью $10,5 \pm 0,6$ мс, соответствующей активации главным образом Аб-волокон (см. рисунок 38, Г).

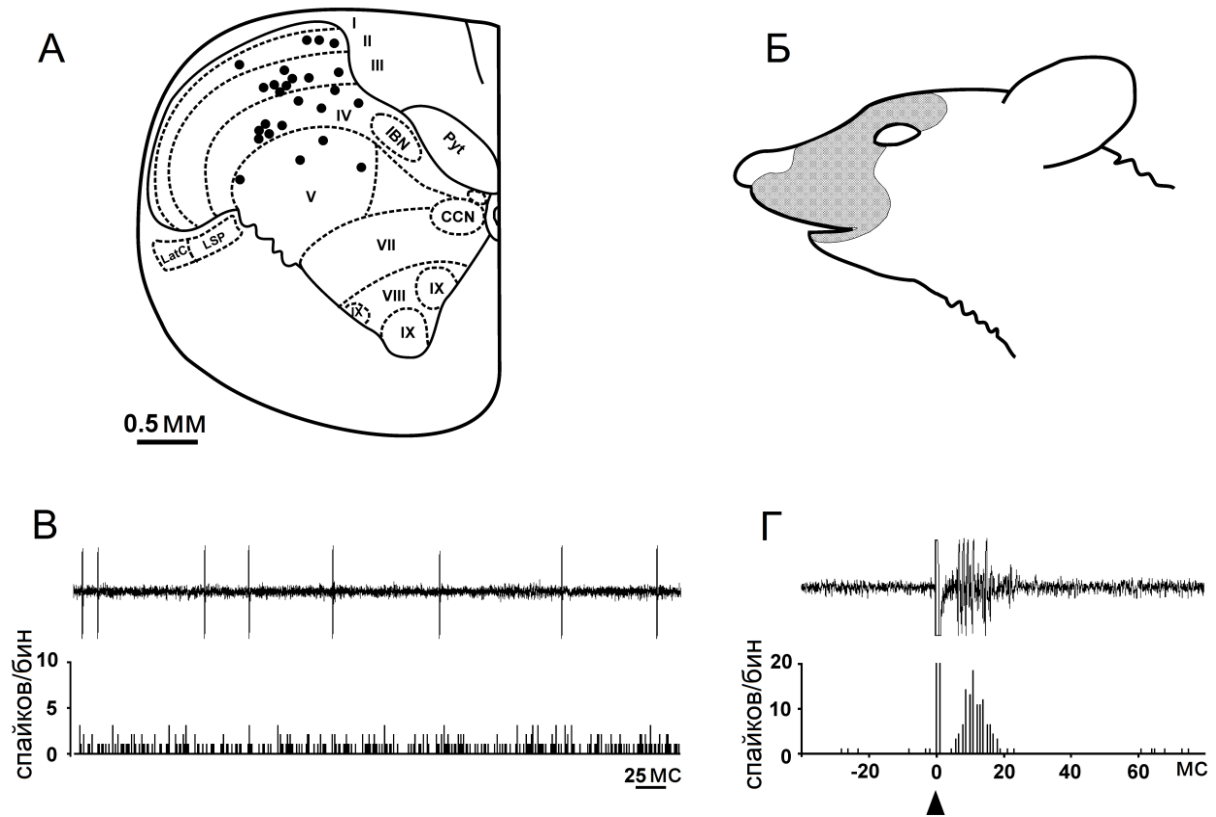


Рисунок 38 – Общие свойства зарегистрированных нейронов СЯТН

На рисунке на панели (А) представлен фронтальный срез спинного мозга крысы на уровне С1; черные точки в границах СЯТН – локализация кончика регистрирующего микроэлектрода. Обозначения: I-IX – пластины Рекседа, CCN – центральное цервикальное ядро, IBN – внутреннее базиллярное ядро, LatC – латеральное цервикальное ядро, LSP – латеральное спинальное ядро, Pyl – пирамидальный тракт. На панели (Б) – зона кожных рецептивных полей. На (В) – нативная осциллограмма типичной фоновой активности нейрона СЯТН и соответствующая ей гистограмма, накопленная по 50 реализациям записи указанного отрезка фоновой активности с частотой 1 Гц, горизонтальная черта внизу – отметка времени длительностью 25 мс. На (Г) – типичный ответ нейрона СЯТН на одиночное электрическое раздражение ТМО (вверху) и соответствующая гистограмма (внизу), набранная по 20 реализациям одиночного электрораздражения ТМО с частотой 0,3 Гц, стрелка – момент подачи электрического стимула. На гистограммах по оси абсцисс – время в мс, по оси ординат – частота спайков в бине, 1 бин=1 мс.

Общие свойства зарегистрированных нейронов ВЗМЯ

Отобранные для исследования клетки ($n=24$) локализовались в области верхнелатеральной части правого ВЗМЯ на расстоянии 3,0-4,0 мм каудальнее брегмы, 2,5-3,5 мм правее средней линии и на глубине 4,6-6,8 мм от поверхности мозга (рисунок 39, А).

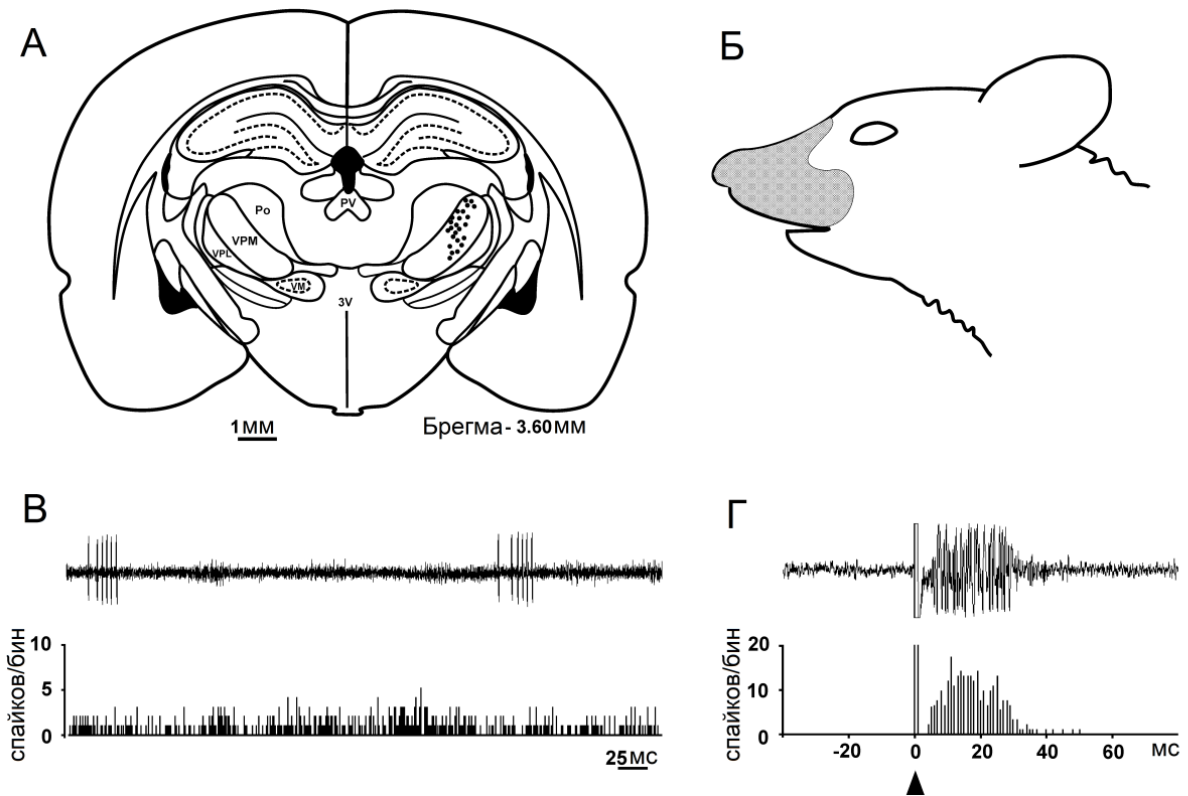


Рисунок 39 – Общие свойства зарегистрированных нейронов ВЗМЯ

На рисунке на панели (А) представлен фронтальный срез головного мозга крысы на расстоянии 3,6 мм каудальнее брегмы; черные точки в границах правого ВЗМЯ – локализация кончика регистрирующего микроэлектрода. Обозначения: 3V – третий желудочек; EP – энтопедункулярное ядро; Po – задний комплекс; PV – паравентрикулярное ядро; Re – соединяющее ядро; VM – вентромедиальное ядро; VL – вентролатеральное ядро; VPL – вентральное заднелатеральное ядро; VPM – ВЗМЯ. На панели (Б) – зона кожных рецептивных полей. На (В) – нативная осциллограмма типичной фоновой активности нейрона ВЗМЯ (вверху) и соответствующая ей гистограмма (внизу), набранная с частотой 1 Гц из 50 отрезков (по 500 мс) непрерывной записи спонтанных спайков; горизонтальная черта внизу – отметка отрезка времени длительностью 25 мс. На гистограмме по оси абсцисс – время в мс, по оси ординат – частота спайков в бине, 1 бин=1 мс. На (Г) – типичный ответ нейрона ВЗМЯ на одиночное электрическое раздражение ТМО (вверху) и соответствующая гистограмма (внизу), набранная по 20 реализациям одиночного электрораздражения ТМО с частотой 0,3 Гц. На гистограмме по оси абсцисс – время в мс, стрелка – момент подачи электрического стимула, по оси ординат – частота спайков в бине, 1 бин=1 мс.

Все нейроны получали контралатеральные конвергентные афферентные входы от ТМО и кожных рецептивных полей (рисунок 39, Б), расположенных на вибриссной подушке (n=15), спинке и кончике носа (n=5) и верхней губе (n=4), и по своим нейрофизиологическим свойствам классифицировались как клетки широкого динамического диапазона. Нейроны характеризовались преимущественно пачечной фоновой активностью с частотой 3-24 спайков/с, в среднем $9,1 \pm 0,6$ спайков/с (рисунок 39, В). Все нейроны отвечали на одиночную электрическую стимуляцию ТМО паттерном из 5-13 разрядов, в среднем $8,4 \pm 0,5$ спайков/стимул, со средней латентностью $11,7 \pm 0,5$ мс (рисунок 39, Г).

Влияние гранисетрона или физраствора на активность нейронов СЯТН

Внутривенное введение физраствора (n=7) не приводило к статистически значимым изменениям как фоновой (P=0,56, Fr=5,94, тест Фридмана), так и вызванной электрическим раздражением ТМО (P=0,24, Fr=9,12, тест Фридмана) активности нейронов СЯТН по сравнению с исходными значениями. Инфузия раствора гранисетрона во всех трех исследуемых дозах также не оказывала существенного эффекта на частоту спонтанных разрядов указанных клеток и их ответы на электростимуляцию ТМО (рисунок 40).

Так, недостоверные по сравнению с исходными значениями изменения фоновой активности происходили при введении гранисетрона в дозах 2 мг/кг (n=6, P=0,55, Fr=5,89, тест Фридмана), 4 мг/кг (n=6, P=0,46, Fr=6,67) и 6 мг/кг (n=6, P=0,12, Fr=11,33). Амплитуда колебаний значений частоты спонтанных спайков после инфузии препарата относительно уровня до его назначения составляла от $77 \pm 8\%$ до $127 \pm 36\%$, и в любой точке тайм-курса эксперимента эти показатели были статистически неотличимы от соответствующих значений группы контроля (P=0,10-0,99, U=9,0-21,0, тест Манна–Уитни) (см. рисунок 40, А).

Аналогичная история происходила и с нейрональными ответами на электростимуляцию ТМО, интенсивность которых существенно не менялась после введения гранисетрона в дозах 2 мг/кг (n=6, P=0,18, Fr=10,12, тест Фридмана), 4 мг/кг (n=6, P=0,26, Fr=8,91), или 6 мг/кг (n=6, P=0,69, Fr=4,76). Показатели частоты вызванной активности после назначения препарата колебались в границах от $95 \pm 8\%$ до $119 \pm 7\%$ относительно уровня исходных значений и в любой точке времени эксперимента значимо не отличались от контроля (P=0,10-0,95, U=9,0-20,0, тест Манна–Уитни) (см. рисунок 40, Б).

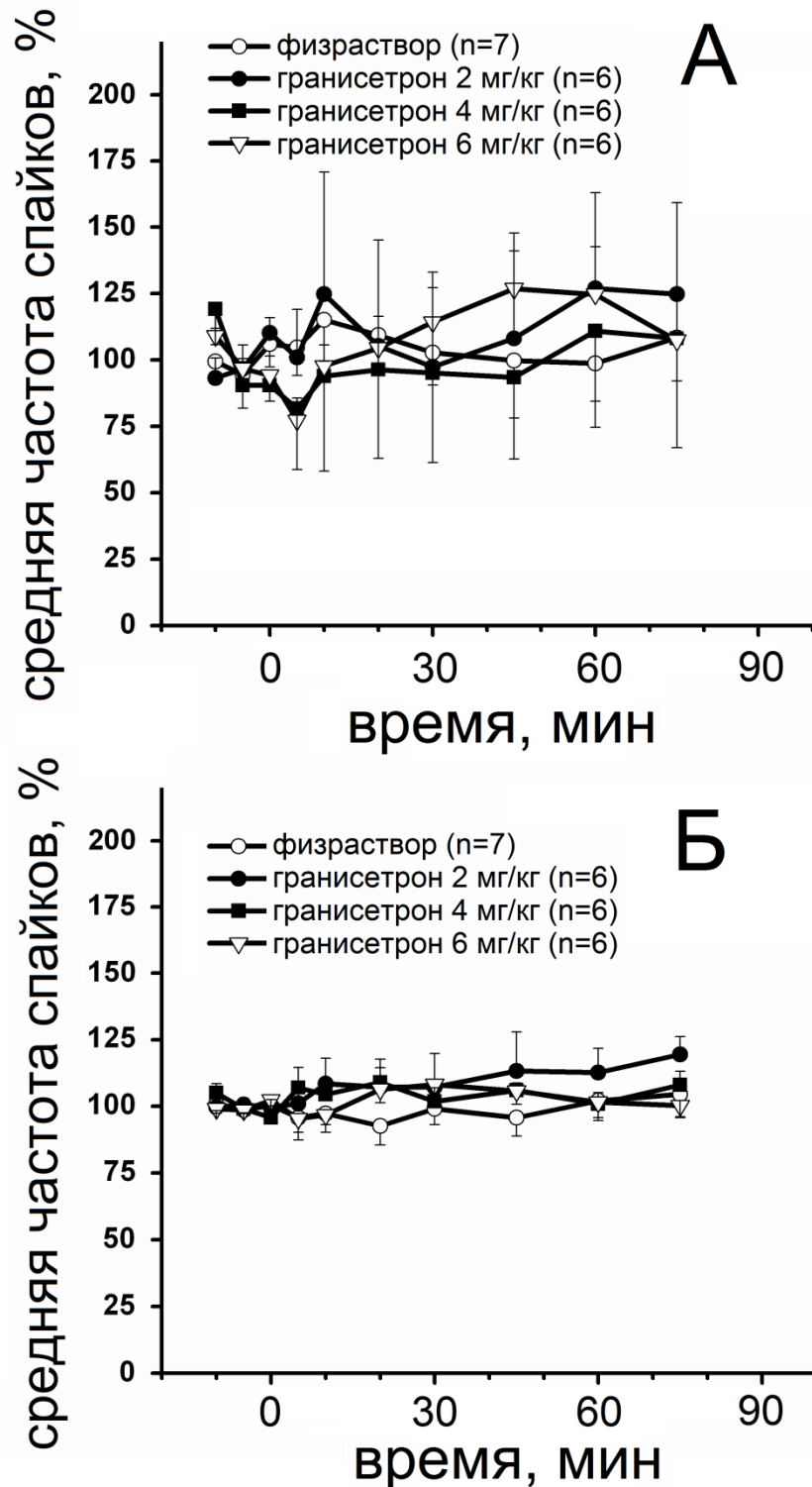


Рисунок 40 – Эффект введения гранисетрона в различных дозах на фоновую (А) и вызванную электрической стимуляцией ТМО (Б) активности нейронов СЯТН.

На рисунке показано изменение во времени средних значений \pm SEM частот фоновых и вызванных электростимуляцией ТМО разрядов нейронов СЯТН после введения гранисетрона в дозах 2 мг/кг (черные кружки), 4 мг/кг (черные квадраты) и 6 мг/кг (белые треугольники) или физиораствора («saline», белые кружки). По оси абсцисс – время в мин, где 0 – момент инфузии; по оси ординат – средняя частота разрядов в процентах к исходному уровню до введения гранисетрона или физиораствора.

Влияние гранисетрона или физраствора на активность нейронов ВЗМЯ

Внутривенное введение физраствора (n=6) не приводило к статистически значимым изменениям ни фоновой (P=0,75, Fr=5,08, тест Фридмана), ни вызванной электрическим раздражением ТМО (P=0,68, Fr=5,71, тест Фридмана) активностей нейронов ВЗМЯ по сравнению с исходными значениями (рисунок 41).

В свою очередь, введение гранисетрона в дозе 2 мг/кг сопровождалось существенным повышением частоты спонтанных спайков относительно исходного уровня (P=0,0012, Fr=25,76, тест Фридмана). Изменения достигали порога значимости на 60 мин (95% доверительный интервал [ДИ] для различий: 34-113%, P=0,016, тест Вилкоксона) и 90 мин (95% ДИ: 69-97%, P=0,002) после введения препарата, когда показатели фоновой активности составляли в среднем $169 \pm 19\%$ и $183 \pm 5\%$ относительно исходных значений соответственно, что также существенно отличалось и от контроля (95% ДИ: 12-142%, P=0,03, U=4,0 и 95% ДИ: 58-146%, P=0,002, U=0,0 соответственно, тест Манна–Уитни) (см. рисунок 41, А).

Гранисетрон в дозе 4 мг/кг (n=6) также оказывал существенное, хотя и менее стабильное, активирующее влияние на фоновую активность нейронов ВЗМЯ (P=0,04, Fr=16,71, тест Фридмана). Средняя частота спонтанных разрядов возросла через 5 мин после его введения до $127 \pm 12\%$ относительно исходного уровня (95% ДИ: 3-58%, значимо при P=0,03, тест Вилкоксона) и продолжала увеличиваться далее, достигнув к концу эксперимента своего максимума в $182 \pm 48\%$ (95% ДИ: 14-148%, P=0,02, тест Вилкоксона). Однако достоверные различия с контролем выявлялись только на 5 мин (95% ДИ: 15-68%, P=0,02, U=4,0, тест Манна–Уитни) и 30 мин (95% ДИ: 18-92%, P=0,03, U=5,0, тест Манна–Уитни) после инфузии (см. рисунок 41, А).

Гранисетрон в дозе 6 мг/кг не вызывал существенных изменений фоновой активности нейронов ВЗМЯ (n=6, P=0,35, Fr=8,94, тест Фридмана). После его введения показатели средней частоты спонтанных спайков колебались в диапазоне от $95 \pm 6\%$ до $115 \pm 7\%$ относительно исходного уровня и в любой точке тайм-курса эксперимента не отличались от таковых группы контроля (P=0,18-0,99, U=9,0-18,0, тест Манна–Уитни) (см. рисунок 41, А).

Ни одна из тестируемых доз препарата не оказывала существенного влияния на вызванную электростимуляцией ТМО активность нейронов ВЗМЯ (см. рисунок 41, Б). Так, нейрональные ответы не изменялись после введения гранисетрона в дозах 2 мг/кг (n=6, P=0,56, Fr=6,76, тест Фридмана), 4 мг/кг (n=6, P=0,52, Fr=7,16), или 6 мг/кг (n=6, P=0,35, Fr=8,94). Средние значения частоты вызванных спайков варьировали в пределах от $81 \pm 11\%$ до $102 \pm 3\%$ относительно исходного уровня и в любой временной точке эксперимента не отличались от соответствующих показателей контрольной группы (P=0,18-0,99, U=9,0-18,0, тест Манна–Уитни).

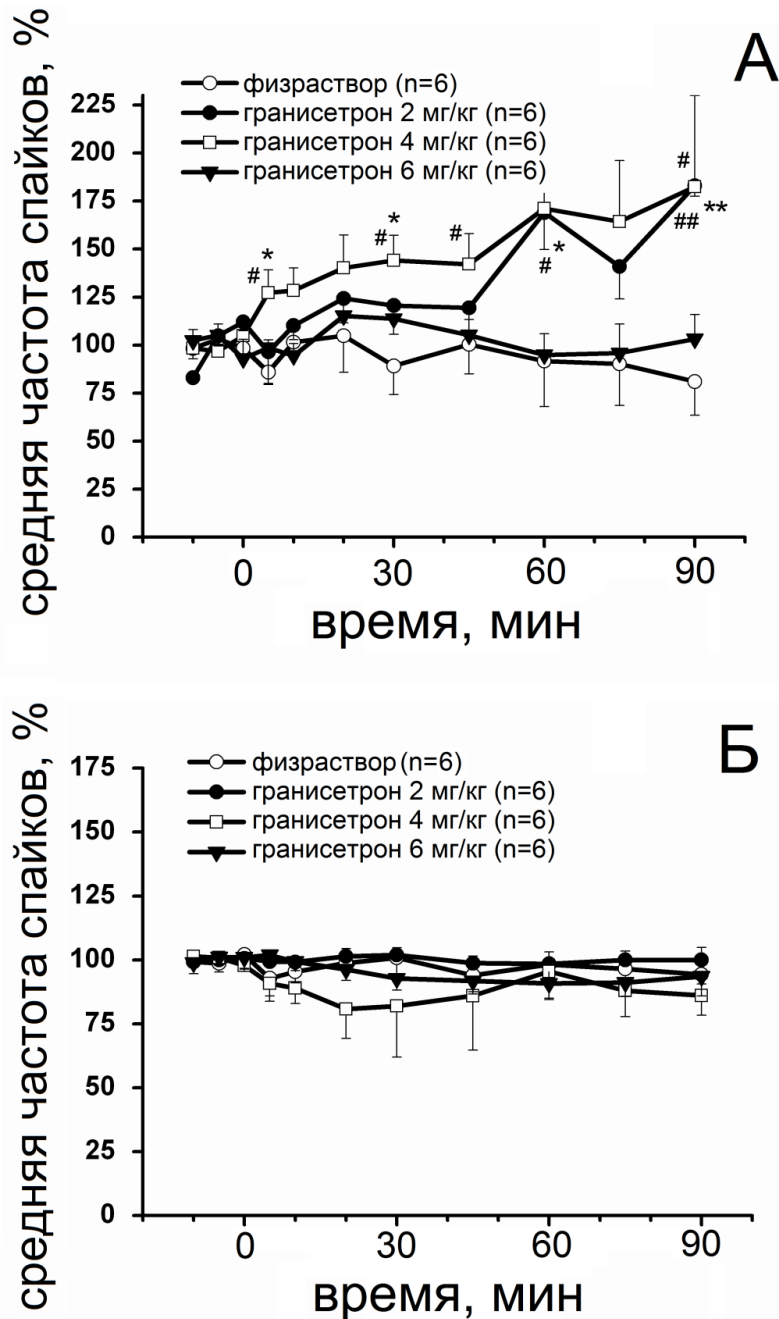


Рисунок 41 – Эффект введения гранисетрона в различных дозах на фоновую (А) и вызванную электрической стимуляцией ТМО (Б) активности нейронов ВЗМЯ.

На рисунке показано изменение во времени средних значений \pm SEM частот фоновых и вызванных электростимуляцией ТМО разрядов нейронов ВЗМЯ после введения гранисетрона в дозах 2 мг/кг (черные кружки), 4 мг/кг (белые квадраты) и 6 мг/кг (черные треугольники) или физраствора («saline», белые кружки). По оси абсцисс – время в мин, где 0 – момент инфузии; по оси ординат – средняя частота разрядов в процентах к исходному уровню до введения гранисетрона или физраствора. Уровни значимости обозначены как * и ** при $P < 0,05$ и $0,01$, соответственно, по сравнению с контролем (тест Манна–Уитни), и как # и ## при $P < 0,05$ и $0,01$, соответственно, по сравнению с исходными значениями (тест Вилкоксона).

5.3.4 Обсуждение

В проведенном исследовании было показано, что гранисетрон при в/в введении не оказывает существенного влияния на вызванные дуральной электростимуляцией ответы нейронов СЯТН и ВЗМЯ, равно как и на фоновую спайковую активность клеток СЯТН. При этом препарат оказывал обратный колоколообразно-дозозависимый стимулирующий эффект на частоту спонтанных разрядов нейронов ВЗМЯ.

Использованная в работе *электрофизиологическая модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции* (ЭМТДВН) обладает высокой предикционной валидностью, что позволяет применять её на этапе преклинического фармакологического скрининга и с определенной уверенностью транслировать полученные на ней результаты в клиническую практику (Gupta S., Villalón C.M., 2010; Andreou A.P. et al., 2010; Akerman S. et al., 2013). В предыдущих главах уже говорилось о том, что характерным и значимым компонентом антицефалгической фармакодинамики многих эффективных в клинике антимигренозных препаратов является их способность подавлять вызванные электростимуляцией ТМО ответы и фоновую активность нейронов ТЦК или ВПМ. На этом основании можно сделать вывод о том, что если некий фармакологический агент не влияет на возбудимость клеток обозначенных структур, то сравнительно высока вероятность того, что он не проявит эффективность в клинической практике (Summ O. et al., 2011).

В проведенном исследовании гранисетрон не оказывал тормозного влияния на тригемино-васкулярный ноцицептивный трафик и не угнетал спонтанную активность нейронов квинто-таламического пути; более того, его эффект на фоновую активность таламических клеток с широких позиций можно рассматривать как проалгетический. Учитывая изложенные в п. 5.3.1 данные об антиноцицептивных и прочих полезных с точки зрения лечения ГБ свойствах 5-НТЗ-блокаторов, возникает резонный вопрос: почему в условиях ЭМТДВН гранисетрон оказался неэффективен?

Причин тому видится как минимум две.

Во-первых, 5-НТЗ рецепторы опосредуют как проноцицептивный или даже, скорее, гипералгетический, так и антиноцицептивный эффекты своего лиганда: все зависит от их конкретной локализации. Имея в ЦНС главным образом пресинаптическую дистрибуцию, 5-НТЗ рецепторы обеспечивают контроль серотонина за высвобождением как возбуждающих, так и тормозных транмиттеров (Millan M.J., 2002; Faerber L. et al., 2007; Bannister K. et al., 2009), поэтому зависящий от множества факторов конечный итог их активации, равно как и блокады, непредсказуем. Это утверждение справедливо и в отношении тройничной ноцицепции (Соколов А.Ю., 2011б). В частности, было показано, что микроионофорез 5-НТЗ-агониста

фенилбигуанида в СЯТН сопровождается угнетением вызванных электростимуляцией пульпы зуба ответов нейронов этого образования. При этом ингибиторный эффект блокировался совместным назначением бикикуллина, что свидетельствует о 5-НТЗ-опосредованном повышении уровня ГАМК в СЯТН и вовлечении этого медиатора в реализацию подавляющего эффекта фенилбигуанида (Oshima K. et al., 2006). В/в введение или микроионофорез трописетрона в СЯТН редуцировали тормозный эффект стимуляции седалищного нерва на вызванные электростимуляцией пульпы зуба ответы нейронов этого ядра; ионофорез бикикуллина в СЯТН приводил к тому же итогу (Oshima K. et al., 2005). Эти результаты согласуются с более поздними сведениями о том, что в задних рогах при участии тормозных медиаторов может реализовываться анальгетический эффект серотонина, опосредованный активацией экспрессированных на соме, дендритах и пресинаптических терминалях ГАМК- и энкефалинергических интеронейронов 5-НТЗ-рецепторов (Huang J. et al., 2008; Fukushima T. et al., 2009). Все эти данные означают, что блокада 5-НТЗ-рецепторов может как минимум не влиять на ноцицептивный процессинг в ЦНС, а как максимум – усиливать проведение болевого сигнала. Это, кстати, объясняет причину, по которой одним из основных побочных эффектов лечения сетронами выступает головная боль (Moreno J. et al., 2005; Katzung B.G., Trevor A.J., 2015). Более того, использование препаратов этого класса у предрасположенных субъектов может спровоцировать приступ мигрени (Khan R.B., 2002). Факты, свидетельствующие о неэффективности сетронов в экспериментальных болевых тестах, также подтверждают это предположение (Jung K.T. et al. 2013). Кроме того, дуальное 5-НТЗ-опосредованное влияние серотонина на ноцицепцию предопределяет возможность проявления любого вида дозозависимого ответа при блокаде указанных рецепторов. Выявленный в нашем исследовании инверсный колоколообразно-дозозависимый эффект в отношении спонтанной активности таламических нейронов является тому подтверждением, причем подобная реакция на назначение сетронов неоднократно отмечалась и ранее (Ferrari M.D., 1991; Ferrari M.D. et al., 1991; Faerber L. et al., 2007).

Во-вторых, упоминая во введении эффективность сетронов на различных экспериментальных моделях тройничной ноцицепции в подавляющем большинстве случаев была продемонстрирована в условиях устойчивой сенситизации разного генеза, т.е. при развитии у подопытных животных персистирующего гиперчувствительного статуса, который успешно устранялся 5-НТЗ-антагонистами (Okamoto K. et al., 2004, 2005, 2006, 2015; Chai B. et al., 2012; Okubo M. et al., 2013). Результаты работ по изучению сетрон-индуцированной анальгезии в рамках методик внутривенной ноцицепции подтверждают это наблюдение (Dogrul A. et al., 2009; Nasirinezhad F. et al., 2016). Более того, как правило, функциональное выключение 5-НТЗ-рецепторов оказывалось малоэффективным на моделях острой боли (Green

G.M. et al., 2000; Zeitz K.P. et al., 2002; Donovan-Rodriguez T. et al., 2006; Faerber L. et al., 2007). Стоит также заметить, что сетроны практически не влияли на вызванные электрической стимуляцией рецептивных полей ответы нейронов заднего рога (Green G.M. et al., 2000; Rahman W. et al., 2004; Suzuki R. et al., 2004; Donovan-Rodriguez T. et al., 2006), что совпадает с полученными нами результатами.

На этом основании были сделаны выводы о том, что функциональная значимость 5-НТЗ рецепторов как посредников алгогенного действия серотонина проявляется только в ситуации сравнительно длительно существующего повреждения, например, вследствие хронического воспаления или компрессионно-ишемической нейропатии, что способствует формированию стойкой сенситизации периферических и центральных нейрональных структур с развитием гипералгезии и аллодинии, причем чем дольше длится такое состояние, тем заметнее проноцицептивная роль 5-НТЗ рецепторов. В частности, считается, что персистирующее повреждение вызывает постепенно прогрессирующее повышение активности нисходящих стволовых серотонинергических проекций, что поддерживает состояние центральной сенситизации и облегчает болевой трафик на спинальном уровне при участии именно 5-НТЗ рецепторов (Zeitz K.P. et al., 2002; Rahman W. et al., 2006; Kayser V. et al., 2007; Bannister K. et al., 2009). Поэтому блокада 5-НТЗ-рецепторов едва ли изменит положение в ситуации острой боли при сравнительно нормальном базовом физиологическом статусе, а вот при различных хронических патологических состояниях может оказать значимый анальгетический и антиаллодинический эффект. И чем это состояние сильнее и длительнее, тем этот самый эффект будет заметнее (Faerber L. et al., 2007).

Использованная в работе ЭМТДВН подразумевает проведение острых опытов на животных, исходно находящихся в условно нормальном состоянии, т.е. не подвергнутых каким-либо предварительным специальным воздействиям с целью индукции состояния сенситизации. Вместе с тем существуют вариации исполнения ЭМТДВН, предусматривающие развитие сенситизации нейронов тригемино-таламо-кортикального пути (см. главу 3), вызванной либо локальной дуральной аппликацией так называемого «воспалительного супа» (Burstein R., Jakubowski M., 2004; Jakubowski M. et al., 2005, 2007; Burstein R. et al., 2010; Farkas B. et al., 2015), либо парентеральным введением нитроглицерина (Lambert G.A. et al., 2000, 2002; Koulchitsky S. et al., 2004; Feistel S. et al., 2013). Идеология такого методического приема заключается в том, что с его помощью моделируется столь характерное для мигрени стойкое повышение возбудимости периферических и центральных нейрональных звеньев тригемино-васкулярной системы, которое во многом определяет патофизиологию и клиническую картину этого заболевания (Goadsby P.J., 2012; Burstein R. et al., 2015; Akerman S. et al., 2016).

Но есть ли такая уж необходимость изучать гранисетрон на ЭМТДВН с сенситизацией, чтобы еще раз попытаться выявить его потенциальную пригодность как средства-кандидата для терапии мигрени?

На основании анализа большого количества работ, опубликованных за последние 20 лет, можно сделать вывод, что при изучении механизма антицефалгического действия различных препаратов (Goadsby P.J., Knight Y., 1997; Boers P.M. et al., 2004; Shields K.G., Goadsby P.J., 2005; Andreou A.P., Goadsby P.J., 2011), равно как и оценке участия различных нейромедиаторных систем в патофизиологии мигрени (Storer R.J. et al., 2003, 2004; Akerman S. et al., 2007; Charbit A.R. et al., 2009; Andreou A.P. et al., 2010, 2015; Oliveira M.M. et al., 2016; Waung et al., 2016), в подавляющем большинстве случаев использовалась ЭМТДВН без сенситизации, в связи с чем складывается впечатление, что её прогностическая ценность выше, чем ЭМТДВН с сенситизацией. Иными словами, если тот или иной исследуемый препарат «срабатывает» в условиях «обычной» ЭМТДВН, т.е. подавляет при различных способах введения вызванные дуральной электростимуляцией ответы несенситизированных нейронов СЯТН и/или ВЗМЯ, то он на полном основании может претендовать на роль средства лечения ГБ, а если он уже таковым является, то можно с уверенностью констатировать наличие у него центрального нейронального механизма действия. Надежность такого заключения повышается, если данный препарат угнетает еще и фоновую активность несенситизированных клеток (Akerman S. et al., 2013). В свою очередь, если исследуемый препарат в условиях ЭМТДВН с сенситизацией лишь «срезает сенситизационную надстройку», т.е. возвращает частоту спайков к её исходным значениям, то делать выводы об его антицефалгических свойствах несколько преждевременно.

Понятно, что у такого рода заключения есть как сторонники (Andreou A.P. et al., 2010; Akerman S. et al., 2013), так и противники (Farkas B. et al., 2015), и это совершенно нормально для научного диспута. Безусловно, сенситизационная модель имеет одно неоспоримое преимущество: она, вероятно, более точно имитирует реальные патофизиологические процессы, происходящие у человека при мигрени (Burstein R. et al., 2010; Boyer N. et al., 2014). Разумеется, это позволяет изучать некоторые тонкие нюансы фармакодинамики уже используемых в клинике препаратов (Burstein R., Jakubowski M., 2004; Jakubowski M. et al., 2005, 2007), да вот только на этапе доклинического скрининга такая точность едва ли нужна. В свете этих рассуждений представляется, что изучение эффектов сетронов на ЭМТДВН с сенситизацией будет иметь чисто академический интерес.

Таким образом, полученные результаты не поддерживают идею использования 5-НТЗ-антагонистов в качестве препаратов для лечения мигрени. Кроме того, можно сделать вывод, что в условиях отсутствия стойкой сенситизации нейронов тригемино-таламо-кортикального

пути значение 5-HT₃-рецепторов в серотонинергическом модулировании ноцицептивной трансмиссии в тригемино-васкулярной системе вряд ли можно назвать существенным.

Результаты представленной серии опытов опубликованы и доступны по ссылке: Sokolov A.Y., Sivachenko I.B., Panteleev S.S., Lyubashina O.A. Blockade of 5-HT₃ receptors with granisetron does not affect trigeminothalamic nociceptive transmission in rats: Implication for migraine // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018 Jan;45(1):34-41. doi: 10.1111/1440-1681.12849.

Глава 6

ПИЛОТНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ДЕКСТРОМЕТОРФАН + ХИНИДИН В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ МИГРЕНИ

6.1 Введение

Как отмечалось ранее, сравнительно простым способом оптимизации имеющегося арсенала антимигренозных средств является направленный поиск фармакологических агентов среди препаратов, разрешенных к применению в клинике по иным, т.е. не связанным с ГБ, показаниям, но имеющим в этом плане определенный потенциал (Linde M. et al., 2013a; Buettner C. et al., 2015; Halker R.V. et al., 2016; Gonçalves A.L. et al., 2016).

При проведении такого скрининга логично учитывать данные о частоте коморбидности мигрени и заболевания, при котором назначается препарат-кандидат, поскольку его эффективность в лечении сопутствующего мигрени расстройства может рассматриваться в качестве своеобразного предиктора антицефалгической активности, что и определит целесообразность выбора такого средства. Обозначенный подход не раз оправдывал себя ранее: наиболее ярким примером может служить успешное использование в профилактике мигрени антидепрессантов (Jackson J.L. et al., 2010; Smitherman T.A. et al., 2011; Doyle Strauss L. et al., 2016) и антиконвульсантов (Linde M. et al., 2013b,c; Takeshima T. et al., 2016; Spritzer S.D. et al., 2016), которые заняли достойное место в терапии этой нозологии на основании наблюдений о высокой частоте сочетаемости с мигренью, соответственно, депрессии (Torta R., Ieraci V., 2012; Buse D.C. et al., 2013) и эпилепсии (Bellini B. et al., 2013; Parisi P. et al., 2013; Sowell M.K., Youssef P.E., 2016). В итоге речь идет фактически о расширении показаний к применению некоторых препаратов из указанных групп, поскольку при их назначении в качестве превентивных антимигренозных агентов наличие у конкретного пациента эпилепсии или депрессии уже не является обязательным условием.

В число коморбидных мигрени патологий входит и рассеянный склероз (РС) – тяжелейшее прогрессирующее демиелинизирующее заболевание, нередко приводящее к полной инвалидизации пациента (Pakpoor J. et al., 2012; Gelfand A.A. et al., 2013; La Mantia L., Prone V., 2015; Sahai-Srivastava S. et al., 2016). Одним из осложнений РС является псевдобульбарный аффект (ПБА) – приступы неконтролируемого и зачастую неуместного смеха и/или плача, что дополнительно социально дезадаптирует таких людей и нередко приводит к их полной самоизоляции (Ahmed A., Simmons Z., 2013; Vidović V. et al., 2015). Для контроля этого

расстройства в октябре 2010 года FDA одобрило препарат «Нудекста» (производство Avanir Pharmaceuticals), представляющий собой фиксированную комбинацию декстрометорфана и хинидина (ДМХ) в дозировках 20 и 10 мг соответственно (Nuedexta web page). Высокая эффективность ДМХ при ПБА была доказана в ряде клинических исследований (Pirog E.P., 2014; Schoedel K.A. et al., 2014; Yang L.P., Deeks E.D., 2015).

Известно, что в нейробиологии мигрени ключевую роль играет спинальное ядро тройничного нерва (СЯТН), нейроны которого обеспечивают обработку и передачу ноцицептивной информации от интра- и экстракраниальных структур в супрасегментарные образования ЦНС (Burstein R. et al., 2015; Akerman S. et al., 2016). Ранее в серии острых опытов на крысах было показано, что внутривенное введение ДМХ вызывает дозозависимое торможение фоновой активности клеток СЯТН и их ответов на электростимуляцию ТМО (глава 5, пункт 2); доказано, что понижение возбудимости указанных нейронов лежит в основе антицефалгической фармакодинамики многих препаратов для лечения ГБ (Boers P.M. et al., 2004; Andreou A.P., Goadsby P.J., 2011). Учитывая высокую предикционную валидность электрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции (Andreou A.P. et al., 2010; Akerman S. et al., 2013), что допускает её применение на этапе доклинического скрининга и трансляцию полученных на ней результатов в клиническую практику, эти данные позволяют предположить наличие у ДМХ потенциальных антицефалгических свойств и рассматривать его как возможное средство-кандидат для лечения мигрени.

Целью настоящего исследования было изучение влияния ДМХ на частоту и интенсивность приступов ГБ у пациентов с мигренью. Поскольку препарат не зарегистрирован на территории России, то, учитывая единственное показание к его назначению и принимая во внимание ранее упомянутую высокую сочетаемость РС и мигрени (La Mantia L, Prone V, 2015; Sahai-Srivastava S et al., 2016), изучение антицефалгической активности ДМХ было проведено у лиц с осложненным ПБА РС и коморбидной мигренью на территории США. В выполнении проекта участвовал российско-американский коллектив врачей-исследователей, работающих в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (А.Ю. Соколов) и Университете Южной Калифорнии (Р.Р. Беркович, Д.М. Тогасаки и С. Сахай-Сривастава).

6.2 Методика

Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности ДМХ как средства профилактики мигрени проводилось на базе специализированного Центра рассеянного склероза клиники неврологии Медицинской школы Кека Университета Южной Калифорнии, США (главный исследователь – д-р Регина Беркович). К участию в исследовании приглашались

поступавшие для прохождения лечения в Центре пациенты за период 2014-2016 гг. Критериями включения были верифицированный диагноз РС, наличие ПБА и установленный диагноз мигрени. Пациенты с сомнительными диагнозами РС и/или мигрени, равно как и лица, начавшие прием новых болезнь-модифицирующих препаратов (БМП) для лечения РС или получавшие терапию кортикостероидами в срок до 12 или 6 предшествовавших набору участников месяцев, соответственно, не включались в исследование. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом.

Всем пациентам назначали ДМХ («Nuedexta», производство «Avanir Pharmaceuticals», США) в форме капсул для перорального приема в дозе 20/10 мг два раза в сутки (начиная со 2-й недели лечения; первая неделя – по 1-й капсуле утром) по официальному показанию к применению (наличие ПБА). Участников предупреждали о необходимости контроля своего состояния и возможности развития нежелательных реакций, связанных с приемом ДМХ (диарея, головокружение, кашель, рвота, слабость и отеки лодыжек), при возникновении которых им предлагалось незамедлительно проинформировать врача-исследователя.

Характеристика мигрени каждого из участников (частота приступов в месяц, интенсивность атак по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), наличие/отсутствие фоно- и/или фотофобии и тошноты и/или рвоты, используемые препараты превентивного и abortивного рядов) составлялась с помощью анкетирования до и спустя в среднем 4,5 месяца (не менее 3-х и не более 6) после начала приема ДМХ. Оценку эффекта ДМХ на течение мигрени производили путем сравнения её клинических показателей в указанные моменты времени, т.е. до и после лечения ДМХ; для определения значимости полученных результатов использовали тест Вилкоксона в программе статистического анализа GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., США, версия 6.01).

6.3 Результаты

Общая характеристика участников исследования

В исследование было включено 33 участника (10 мужчин и 23 женщины, возраст от 33 до 72 лет [$Me(Q1-Q3)=51(38-61)$ год]) различной этнической принадлежности (таблица 14). Все пациенты страдали осложненным ПБА РС с различными типами клинического течения (у 28 человек – ремиттирующий-рецидивирующий тип, у 5 – прогрессирующий с обострениями с частотой обострений от 0 до 1 в год ($Me=0,5(0,3-1,0)$) и тяжестью по шкале EDSS (расширенная шкала оценки степени инвалидизации) от 2 до 7 баллов ($Me=3(2-5)$); год дебюта РС варьировал от 1981 до 2010, $Me=2007(2001-2008)$).

Таблица 14 – Сводная характеристика данных пациентов, участвующих в исследовании

Персональные данные			Информация по РС						Д-з мигрени	Характеристика мигрени ДО назначения ДМХ						Характеристика мигрени ПОСЛЕ назначения ДМХ					
Пол	Возр	Раса	РС Дз	РС тт	Р/год	EDSS	РСт	ПБА	Год	Пр/м	ВАШ	Ф/Ф	Вег	Купир	Проф	Пр/м	ВАШ	Ф/Ф	Вег	Купир	Проф
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
М	54	Ев	2001	РР	0	4	Нтз	1	2014	25	9	1	1	Тр	ПЭП, ТЦА	11	5	1	1	0	-1
Ж	42	Ев	2003	РР	0	2	ИФ	1	2002	15	7	1	0	Тр	ПЭП, ТЦА	1	2	1	0	0	-1
Ж	36	Ла	2010	РР	1	3	ГА	1	2001	12	8	1	1	НС,Тр	ПЭП, ТЦА	5	4	1	1	0	0
Ж	61	Ев	2008	РР	1	4	Трф	1	1985	25	10	1	1	НС,Тр	ПЭП, ТЦА	14	7	1	0	0	-1
Ж	66	Ев	1981	ПО	0,5	6,5	ДМФ	1	1999	12	7	1	0	НС	ПЭП, ТЦА	7	5	0	0	0	0
М	67	Ев	2004	РР	0,3	3	Трф	1	1990	7	6	0	1	НС	ПЭП, ТЦА	3	4	0	0	0	0
Ж	55	Ев	2008	РР	1	5	Алмт	1	1991	9	7	1	0	НС	ТЦА	4	4	0	0	0	0
Ж	68	Ев	1998	РР	1	6	ГА	1	1980	8	6	1	0	НС	ПЭП	8	5	0	0	-1	0
Ж	72	ЛА	1999	ПО	0,4	6,5	Нтз	1	1972	12	8	1	1	НС	ТЦА	9	8	0	0	0	0
М	37	ЛА	2008	РР	1	4	ИФ	1	2005	8	7	1	0	Тр	ТЦА	4	6	1	0	0	-1
М	33	Ев	2008	РР	0,5	3	ГА	1	2006	7	7	1	0	Тр	ТЦА	4	4	0	0	0	0
Ж	54	Ев	2005	РР	0,3	3	ГА	1	1999	12	8	1	1	Тр	ПЭП, ТЦА	3	3	0	0	0	-1
Ж	46	Ев	2001	РР	0,2	2	ИФ	1	1985	14	7	1	1	Тр	ПЭП, ТЦА	7	3	1	1	0	0
Ж	34	ЛА	2008	РР	0,5	3	ГА	1	1999	8	8	1	0	Тр	ПЭП	8	6	1	0	0	-1
Ж	38	ЛА	2007	РР	1	4	Нтз	1	1997	8	8	1	0	Тр	ПЭП	6	6	0	0	0	0
М	42	ЛА	2008	РР	1	4	Финг	1	1996	12	8	1	0	Тр	ПЭП, ТЦА	10	7	0	0	0	0
М	54	Ев	2009	РР	0,5	4	Нтз	1	1999	9	9	0	0	Тр	ПЭП, ТЦА	8	8	0	0	0	0
М	55	Ев	2010	РР	0,3	3	Трф	1	2000	8	7	0	0	НС	Нет	6	7	0	0	0	0
Ж	62	Ев	2001	ПО	0,5	6,5	Алмт	1	1980	7	6	1	1	НС	Нет	4	6	0	0	0	0
Ж	51	ЛА	2006	ПО	1	6	Нтз	1	1977	6	4	1	1	Тр	Нет	4	3	0	0	0	0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Ж	66	Ев	1989	ПО	1	7	Трф	1	1970	8	6	0	0	НС	ТЦА	2	2	0	0	0	0
Ж	71	Ев	1984	РР	0,5	6,5	ГА	1	1990	7	7	1	1	НС	ПЭП, ТЦА	2	3	1	0	0	0
Ж	64	Ев	1998	РР	0,3	4	Трф	1	1980	8	7	1	1	Тр	ТЦА	2	3	1	0	0	0
М	44	Аз	2004	РР	0,5	3	Трф	1	2000	8	8	1	1	Тр	ПЭП	2	2	1	0	0	0
Ж	53	Ев	2002	РР	0,3	2	Нтз	1	1984	8	8	1	1	Тр, НС	ПЭП, ТЦА, Бт	8	8	1	1	0	0
М	42	Ев	2008	РР	1	2	ДМФ	1	2005	14	7	1	1	Тр	ПЭП, ТЦА	3	4	1	0	0	0
Ж	33	Ев	2009	РР	0,3	2	Нтз	1	2000	15	3	1	1	НС, Тр	Бт	2	1	1	0	0	0
Ж	38	АА	2007	РР	0,3	2	Финг	1	1998	7	3	1	1	НС, Тр	Бт	0	0	0	0	0	0
Ж	33	Ев	2009	РР	0,3	3	ИФ	1	2008	6	3	1	1	НС, Тр	Бт	1	1	0	0	0	0
Ж	36	Ев	2007	РР	0,3	2	ИФ	1	2008	6	2	1	1	НС	Бт	0	0	0	0	0	0
Ж	38	Ев	2008	РР	0,3	3	ИФ	1	1991	8	4	1	1	НС	Бт	1	1	0	0	0	0
Ж	40	ЛА	2010	РР	1	2	ГА	1	1992	8	5	1	1	Тр	ТЦА	2	1	0	0	0	0
М	59	Ев	2001	РР	1	6	ГА	1	1980	15	8	1	1	НС	ТЦА	15	8	1	1	0	0

Сокращения:

АА – Афроамериканец (черный), Абузус – факт злоупотребления триптанами и/или анальгетиками (1 – есть, 0 – нет), Аз – Азиат, Алмт-алемтузумаб, Бт – ботулинический токсин типа А, ВАШ – интенсивность головной боли по Визуальной Аналоговой Шкале, Вег – вегетативная (тошнота, рвота) симптоматика (1 – есть, 0 – нет), Возр – возраст, ГА – глатирамера ацетат, Дмф – диметилфуморат, ДМХ – фиксированная комбинация декстрометорфан/хинидин, Ев – Европеоид (белый), EDSS (Expanded Disability Status Scale) – расширенная шкала оценки степени инвалидизации, Ж – женский пол, ИФ – интерферон бета, Купир – препараты для купирования приступа ГБ (0 – нет изменений, –1 – минус один препарат), ЛА – Латиноамериканец, М – мужской пол, НС – нестероидные противовоспалительные средства, Нтз – натализумаб, ПБА – псевдобульбарный аффект (1 – есть, 0 – нет), ПО – Прогрессирующий с обострениями тип течения РС, Пр/м – число приступов в месяц, Проф – препараты для профилактического лечения (0 – нет изменений, –1 – минус один препарат), ПЭП – противоэпилептические препараты (антиконвульсанты), Р/год – число рецидивов в год, РР – ремиттирующий-рецидивирующий тип течения РС, РС – рассеянный склероз, РС Дз – год постановки диагноза РС, РС тт – типы клинического течения РС, РСт – терапия РС, Тр – триптаны, Трф – терифлуномид, ТЦА – трициклические антидепрессанты, Ф/Ф – фото- и/или фонофобия (1 – есть, 0 – нет), Финг – финголимод

Все пациенты находились на долгосрочной терапии БМП, начатой более чем за 12 месяцев до включения в исследование; в качестве БМП использовался один из следующих препаратов: глатирамера ацетат, бета-интерферон, натализумаб, финголимод, диметилфумарат и терифлуноид.

Всем пациентам годами ранее был поставлен диагноз «мигрень» (год дебюта заболевания варьировал от 1970 до 2014, Me=1997 (1985-2001)). На момент включения в исследование частота приступов колебалась от 6 до 25 в месяц, Me=8(7,5-12), при этом число атак ГБ в месяц менее 10 было у 21 участника, от 10 до 14 – у 7 и 15 и более (хроническая мигрень на основании критериев МКГБ-3) – у 5 пациентов. Интенсивность приступов по ВАШ колебалась от 2 до 10 баллов, Me=7(6-8) (см. таблицу 14). У подавляющего большинства пациентов приступы ГБ сопровождалась сенсорными (свето- и/или звукобоязнь, n=29) и/или вегетативными (тошнота и/или рвота, n=21) нарушениями. Все участники получали более/менее успешную abortивную (триптаны, НПВС) и/или превентивную (антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты) терапию мигрени, информация о персонифицированных схемах которой суммирована в таблице 14.

Эффект ДМХ на течение мигрени

В целом ежедневный пероральный прием ДМХ в дозе 20/10 мг 2 раза в сутки в течение не менее 3-х месяцев сопровождался существенным улучшением клинической картины мигрени. Так, частота приступов уменьшилась у 29 из 33 участников, у 4 – не изменилась, при этом не было пациентов, отметивших увеличение количества атак в месяц (см. таблицу 14). На момент завершения исследования (спустя, в среднем, 4,5 месяца терапии ДМХ) частота приступов колебалась от 0 до 15 в месяц (Me=4 (2-8), n=33, изменения значимы по сравнению с исходными значениями (Me=8(7,5-12)) при $P<0,0001$, тест Вилкоксона, рисунок 42, А), что составляло в среднем $48,17\pm 30,72\%$ ($M\pm SD$, n=33) от исходных показателей ($P<0,0001$, тест Вилкоксона, см. рисунок 42, Б).

Интенсивность приступов уменьшилась у 28 пациентов, у 5 – не изменилась, из их числа только 2 участника (мужчина, 59 лет, и женщина, 53 года, у обоих мигрень диагностирована более 30 лет назад) оказались «полными нон-респондерами», т.е. у них не было изменений ни в частоте, ни в тяжести приступов. На момент завершения исследования интенсивность приступов по ВАШ колебалась от 0 до 8 баллов (Me=4 (2-6), n=33, изменения значимы по сравнению с исходными значениями (Me=7(6-8)) при $P<0,0001$, тест Вилкоксона, рисунок 43, А), что составляло в среднем $58,19\pm 29,34\%$ (n=33) от исходных показателей ($P<0,0001$, тест Вилкоксона, рисунок 43, Б).

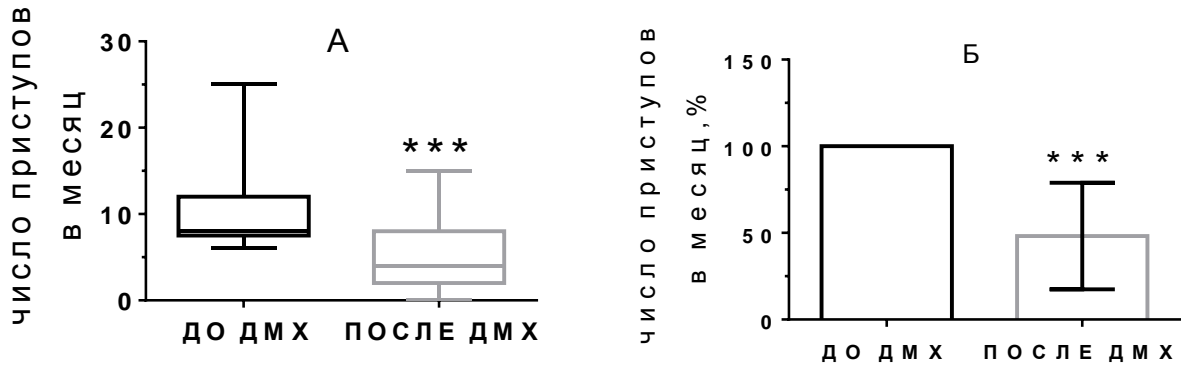


Рисунок 42 – Эффект ДМХ на частоту приступов мигрени в абсолютных (А) и относительных (Б) величинах. Данные представлены на (А) как Ме (Q1-Q3), на (Б) – как $M \pm SD$; *** – изменения значимы по сравнению с исходными значениями (до приема ДМХ) при $P < 0,0001$ (тест Вилкоксона).

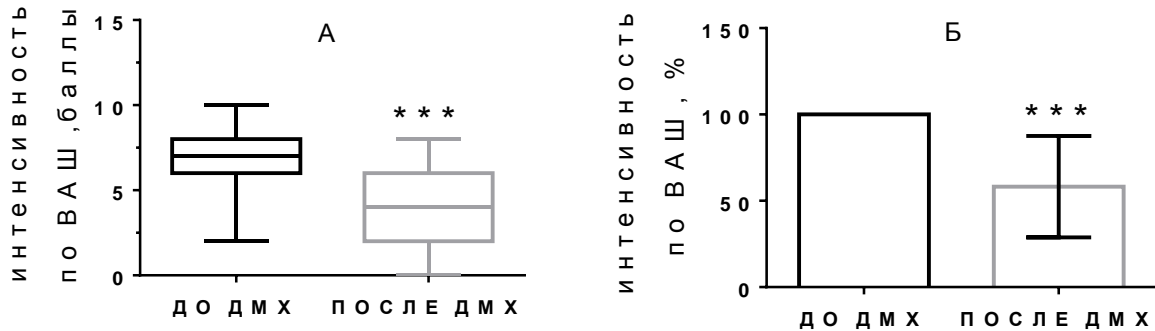


Рисунок 43 – Эффект ДМХ на интенсивность приступов мигрени по ВАШ в абсолютных (А) и относительных (Б) величинах. Данные представлены на (А) как Ме (Q1-Q3), на (Б) – как $M \pm SD$; *** – изменения значимы по сравнению с исходными значениями (до приема ДМХ) при $P < 0,0001$ (тест Вилкоксона).

За период лечения ДМХ в разы снизилось число пациентов, отмечавших у себя наличие вегетативной симптоматики (с 21 до 5) и/или сенсорных нарушений (с 29 до 14) во время мигренозного приступа. За время проведения исследования ни одному из участников не потребовалось увеличения дозы и/или количества препаратов abortивного действия; 6 человек смогли уменьшить на одну позицию каждый потребление профилактических средств, одна участница отказалась от препаратов купирования (см. таблицу 14). Все пациенты отмечали хорошую переносимость ДМХ; ни один из участников не прервал исследование из-за развития нежелательных реакций. За период проведения исследования ни у одного из пациентов не произошло обострения РС и ни одному из участников не потребовалось системное назначение кортикостероидов.

6.4 Обсуждение

В проведенном клиническом исследовании было впервые показано, что более чем у 80% пациентов с РС и коморбидной мигренью курсовое пероральное назначение ДМХ в суточной дозе 40/20 мг с целью коррекции симптомов сопутствующего ПБА сопровождалось значимым снижением частоты и/или интенсивности приступов ГБ, а также уменьшением выраженности сопутствующих вегетативных и сенсорных нарушений. Препарат хорошо переносился, и на фоне его приема снижалось потребление средств превентивного ряда. Следует подчеркнуть, что полученный результат не является случайной находкой, ибо оценка влияния ДМХ на количество и качество мигренозных атак изначально ставилась целью настоящего исследования, что и определяло отбор соответствующих пациентов.

Превентивный противомигренозный эффект ДМХ может реализовываться при участии разных нейрофизиологических механизмов, из которых экспериментально доказанным является только один – подавление возбудимости тригемино-васкулярных нейронов 2-го порядка (глава 5, пункт 2). Какие нейрохимические изменения лежат в основе функционального угнетения указанных клеток, иными словами, на какие их рецепторы или метаболические пути действует ДМХ – не ясно, поскольку исследований на эту тему не проводилось. Однако, как уже отмечалось ранее (глава 5, пункт 2), отдельные компоненты этой комбинации обладают различными фармакодинамическими свойствами, каждое из которых в большей или меньшей степени может объяснять терапевтический успех ДМХ при мигрени даже вне привязки к торможению активности нейронов СЯТН.

Рассматривая вопрос об эффективности ДМХ, можно полагать, что, скорее всего, именно декстрометорфан (ДМ) является в этой лекарственной комбинации основным действующим компонентом. Но и хинидин может играть как минимум двойную роль: не только «защищать» ДМ, пролонгируя его период полужизни и повышая биодоступность, но и потенцировать его некоторые фармакологические эффекты, например, угнетение трансмембранных катионных токов (Berger T. et al., 2006; Chen Y.W. et al., 2007; Zhang L. et al., 2010). Это позволяет существенно снизить дозировку входящего в состав комбинации ДМ по сравнению с его использованием в «чистом» виде для достижения конкретной терапевтической цели. Следует ожидать, что, по сравнению с действием отдельных компонентов, их сочетание вызовет более выраженное подавление нейрональной возбудимости, повышенный уровень которой, как известно, лежит в основе развития сенситизации и РКД – двух ключевых патофизиологических процессов, участвующих в формировании мигрени (Burstein R. et al., 2015; Zhao J., Levy D., 2016).

В пользу такого предположения говорит, например, доказанный успех ДМХ (60/60 и 90/60 мг/сутки) в лечении боли при периферической диабетической нейропатии (Shaibani A.I. et al.,

2012), возникновение которой напрямую связано с патологическим повышением нейрональной возбудимости. При этом, несмотря на позитивные результаты исследований на животных (Morel V. et al., 2014), данные о клинической эффективности непосредственно ДМХ в монотерапии нейропатической боли различной этиологии менее оптимистичны – часто препарат либо «не работал» (McQuay H.J. et al., 1994; Gilron I. et al., 2000), либо должен был назначаться в крайне высоких – более 250 мг/сутки – дозах, что чревато развитием нежелательных реакций (Nelson K.A. et al., 1997; Sang C.N. et al., 2002; Carlsson K.C. et al., 2004).

Проведенное исследование – в силу его пилотного характера – имеет существенные ограничения, которые не позволяют делать окончательный вывод об эффективности ДМХ в профилактике мигрени. К их числу относятся открытый дизайн, отсутствие рандомизации как таковой и группы контроля, а также критерии включения пациентов, которые диктовались рамками разрешенных показаний к назначению ДМХ, а именно – наличием ПБА. Из-за сравнительно малой выборки когорты пациентов сознательно не делилась на подгруппы по клиническим особенностям их мигрени согласно МКГБ-2013-бета, а также не проводилась стратификация по классам принимаемых противомигренозных средств профилактики и купирования. Пришлось фактически игнорировать существование основного заболевания – РС, точнее, рассматривать его как некий единый для всех участников фон, а ведь РС, несомненно, является весомым вмешивающимся фактором и неизвестно, окажется ли ДМХ столь же эффективен у пациентов с мигренью без РС.

Тем не менее полученные данные являются веским аргументом в пользу продолжения работы по выбранному направлению изучения антицефалгической активности ДМХ. В ближайшей перспективе представляется рациональным и вполне выполнимым оценить эффективность и безопасность этой комбинации у лиц с мигренью, коморбидной другим, отличным от РС, состоянием, на фоне которых может развиваться ПБА (Miller A. et al., 2011), например, деменции и болезни Паркинсона. Положительные результаты пилотных проектов – как это общепринято в практике проведения клинических исследований – могут послужить основанием для разработки протокола рандомизированного контролируемого исследования ДМХ как средства профилактики мигрени у пациентов без сопутствующих нозологий и направления его в регуляторные инстанции с целью получения соответствующего одобрения.

Результаты проведенного исследования опубликованы и доступны по ссылке: Berkovich R.R., Sokolov A.Y., Togasaki D.M., Yakupova A.A., Cesar P.H., Sahai-Srivastava S. Dextromethorphan/Quinidine in Migraine Prophylaxis: An Open-label Observational Clinical Study // Clin. Neuropharmacol. 2018 Mar/Apr;41(2):64-69. doi:10.1097/WNF.0000000000000272.

Глава 7**МОДЕЛЬ ТРИГЕМИНО-ДУРОВАСКУЛЯРНОЙ НОЦИЦЕПЦИИ
КАК ИНСТРУМЕНТ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ
КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ
ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ**

Лечение первичных головных болей (ГБ), к числу которых относятся мигрень, головная боль напряжения (ГБН) и группа тригеминальных автономных цефалгий, заключается, прежде всего, в назначении различных лекарственных препаратов, способных либо купировать болевой приступ, либо предотвратить его появление. К сожалению, такая стратегия не всегда эффективна, и ей на помощь приходят немедикаментозные способы терапии цефалгий.

Несмотря на то, что официальной классификации методов нелекарственной коррекции ГБ не существует, с определенным упрощением их можно разделить на инвазивные и неинвазивные процедуры. К числу последних – помимо банальной модификации образа жизни – относятся когнитивно-поведенческая терапия, методика биологической обратной связи, различные релаксационные техники, массаж и мануальная терапия, оксигенотерапия, акупунктура и т.д. (Espí-López G.V. et al., 2014; Linde K. et al., 2016a,b; Cho S.J. et al., 2017). Инвазивная тактика, кроме разного рода блокад местными анестетиками и – в некотором смысле – ботулинотерапии, подразумевает использование хирургического подхода, в рамках которого проводят пластику триггерных точек, декомпрессию ветвей периферических нервов, разрушение корешка или спинального тракта тройничного нерва, удаление шейных симпатических узлов, радиочастотную абляцию крылонебного ганглия и периферических нервов и т.д. (Gfreferer L. et al., 2017). Реальная антицефалгическая эффективность описанных методов крайне вариабельна, а отношение к ним мирового экспертного сообщества скорее прохладное – только малая их часть имеет хоть какую-то доказательную базу, собранную по результатам немногочисленных клинических исследований.

Особую нишу в нефармакологическом лечении ГБ занимают различные способы электрической нейромодуляции, к которым в последние годы профильные специалисты проявляют стабильно возрастающий интерес (D'Ostilio K., Magis D., 2016; Miller S. et al., 2016; Leone M., Cecchini A.P., 2017; Miller S., Matharu M., 2017; Robbins M.S., Lipton R.B., 2017; Puledda F., Goadsby P.J., 2017). На сегодняшний день к инвазивным методикам относятся электростимуляции гипоталамуса или вентральной области покрышки (в англоязычной литературе известны как «Deep Brain Stimulation» (DBS)), крылонебного ганглия, большого затылочного нерва и верхних сегментов шейного отдела спинного мозга (Akram H. et al., 2016; D'Ostilio K., Magis D., 2016; Schuster N.M., Rapoport A.M., 2016; Leone M., Cecchini A.P., 2017).

Среди неинвазивных техник имеют место стимуляции блуждающего и надглазничного нервов (Miller S., Matharu M., 2017; Schoenen J, Coppola G., 2018), чрезкожная электростимуляция области сосцевидного отростка (в англоязычной литературе – Percutaneous Mastoid Electrical Stimulation (PMES)) (Juan Y. et al., 2016), мишенью которой считается фастигиальное ядро мозжечка, термоэлектрическая калорическая стимуляция наружного слухового прохода (Caloric Vestibular Stimulation (CVS)) (Wilkinson D. et al., 2017), так называемая «безболезненная удаленная электростимуляция» (Non-painful remote electrical stimulation), при которой электроды накладываются «удаленно от головы» – на верхнюю часть плеча (Yarnitsky D. et al., 2017), а также два вида транскраниальной стимуляции – электрическая и магнитная, направленные на определенные зоны коры (Auvichayapat P. et al., 2012; Barker A.T., Shields K., 2017).

Стоит отметить, что из указанных процедур три одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) именно для лечения цефалгий (Schuster N.M., Rapoport A.M., 2016; Tepper S.J., 2017). Так, в марте 2014 г. FDA разрешило использование портативного чрезкожного стимулятора надглазничного нерва «**Cefaly**» (производство «Cefaly Technology Company», Бельгия, <http://www.cefaly.com>) для профилактики мигрени (рисунок 44, А); устройство также доступно в Австралии, Канаде и Европе. 21 сентября 2017 г. FDA одобрило применение устройства «Cefaly» уже для купирования мигренозной атаки (<https://migraineagain.com/cefaly-device-gets-approval-for-acute-use>) (Di Fiore P. et al., 2017, 2018; Schoenen J., Coppola G., 2018), и в настоящее время «Cefaly Technology Company» выпускает три разновидности девайса: Cefaly PREVENT (для предотвращения мигрени), Cefaly ACUTE (для купирования) и Cefaly DUAL (оба показания). В мае 2014 г. одобрение надзорного ведомства получил транскраниальный магнитный стимулятор «**Spring TMS**» (производство «eNeura Inc.», США, <http://www.eneura.com>) для купирования приступа мигрени с аурой (см. рисунок 44, Б); с сентября 2017 г. в США, а также в странах Евросоюза «Spring TMS» разрешен также и для профилактики этого заболевания. И хотя результаты сравнительно свежего мета-анализа ставят под сомнение эффективность метода в принципе (Shirahige L. et al., 2016), возможности транскраниальной магнитной стимуляции – прежде всего как средства превентивной терапии мигрени – продолжают активно изучаться (Irwin S.L. et al., 2018; Starling A.J. et al., 2018). 18 апреля 2017 г. FDA допустило к клиническому применению неинвазивный вагусный нейростимулятор «**gammaCore**» (производство «electroCore LLC», США, <http://gammaCore.com>, рис.1В) для abortивной терапии атак эпизодической кластерной ГБ (<https://www.medscape.com/viewarticle/878763>), а 29 января 2018 г. указанная организация одобрила использование этого девайса для купирования приступов мигрени

(<https://migraineagain.com/gammacore-approved-fda>), хотя «gammaCore» свободно продается в Европе, Латинской Америке, Канаде, Индии и Новой Зеландии и ранее уже использовался по этому показанию «off-label». Имплантируемый электростимулятор крыло-небного ганглия «**Pulsante SPG**» (производство «Autonomic Technologies», США, <http://www.ati-spg.com>) одобрен в Европе для контроля кластерной ГБ (Schuster N.M., Rapoport A.M., 2016) (см. рисунок 44, Г).

Учитывая бурное развитие технологий и большое количество текущих клинических исследований, в ближайшие годы следует ожидать выход на рынок новых девайсов (например, имплантируемые («StimRelieve Halo Migraine System», производство «Stimwave LLC», США) и неинвазивные («OSTNS Neurostimulator», производство «Neuro Relief Ltd», Израиль) мультитаргетные стимуляторы перикраниальных периферических нервов, чрезкожный электростимулятор большого затылочного нерва («Cefaly® Kit Arnold», производство «Cefaly Technology Company», Бельгия), а также разрешения к применению и расширения показаний к назначению уже известных устройств (D'Ostilio K., Magis D., 2016; Schuster N.M., Rapoport A.M., 2016).

Интересно, что в области немедикаментозного лечения ГБ складывается несколько парадоксальная ситуация: бурное внедрение нейромодулирующих методов в клиническую практику заметно опережает понимание механизмов их антицефалгического действия. Поскольку экспериментальных исследований, посвященных этому вопросу, проводится крайне мало, на сегодняшний день внятных объяснений терапевтической эффективности электронейростимуляции при ГБ практически не существует, а если таковые и появляются (Oshinsky M.L. et al., 2014; Andreou A.P. et al., 2016; Chen S.P. et al., 2016; Akerman S. et al., 2017), то это сразу же упрочивает позиции конкретного способа нейромодуляции на фронте борьбы с ГБ. В настоящей главе изложены результаты работы по изучению нейрофизиологического механизма действия при цефалгиях двух, пожалуй, наиболее известных из числа инвазивных и неинвазивных процедур, методик – электрической стимуляции блуждающего и большого затылочного нервов.



Рисунок 44 – Электростимуляторы, разрешенные в ряде стран для лечения цефалгий (из статьи Miller S. et al. Pract. Neurol. 2016;16: 362-375).

На (А) – стимулятор надглазничного нерва Cefaly; на (Б) – транскраниальный магнитный стимулятор Spring TMS; на (Б) – стимулятор блуждающего нерва gammaCore; на (Г) – имплантируемый стимулятор крыло-небного ганглия с внешним контроллером.

7.1 Изучение эффектов электрической стимуляции блуждающего нерва

7.1.1 Введение

На протяжении почти 20 лет электрическая стимуляция блуждающего нерва – она же вагусная нейростимуляция (ВНС) – является признанным методом лечения рефрактерных к фармакотерапии эпилепсии (Panebianco M. et al., 2016; Schulze-Bonhage A., 2017) и депрессии (Vajbouj M. et al., 2010; Carreno F.R., Frazer A., 2017). Вместе с тем в последние годы ВНС рассматривается клиницистами, в том числе, и как эффективный способ немедикаментозного лечения фармакорезистентных первичных головных болей (Holle-Lee D., Gaul C., 2016; Yuan H., Silberstein S.D., 2017; Lendvai I.S. et al., 2018).

В нескольких пилотных исследованиях первой декады 21 века было показано, что не менее чем у половины пациентов стимуляция вагуса сопровождается уменьшением частоты и интенсивности приступов ГБ при хронической мигрени (ХМ), кластерной цефалгии (КГБ) или хронической ежедневной ГБ (ХЕГБ), являющихся у исследуемых лиц не только сопутствующими депрессии или эпилепсии состояниями (Hord E.D. et al., 2003; Cecchini A.P. et al., 2009), но и основными заболеваниями (Mauskop A., 2005). Кроме этого, включение ВНС в схему лечения позволяло уменьшить дозу и количество потребляемых фармакологических препаратов профилактического ряда (Hord E.D. et al., 2003; Mauskop A., 2005). Было установлено, что, помимо самостоятельной эффективности, ВНС способна потенцировать превентивное антицефалгическое действие гипоталамической стимуляции, используемой для лечения фармакоустойчивой хронической КГБ (Franzini A. et al., 2009). Описывались случаи, когда электрическая и даже механическая – пальцевое надавливание на переднюю поверхность шеи – стимуляции блуждающего нерва сопровождались прерыванием приступа ГБ (Sadler R.M. et al., 2002; Di Stani F. et al., 2007).

Широкое внедрение методики ВНС существенно сдерживалось тем, что первые вагусные стимуляторы были довольно громоздкими имплантируемыми устройствами, для установки которых, равно как и для последующей замены источника питания, требовалось хирургическое вмешательство (рисунок 45, А и Б). Эта непростая процедура была сопряжена с очевидными операционными рисками и могла приводить к развитию таких побочных эффектов, как парез голосовых связок, брадикардия и асистолия, парестезии и болевые ощущения, кашель, одышка, фарингит и инфекционные осложнения (Ben-Menachem E. et al., 2015).



Рисунок 45 – Имплантируемые и неинвазивные электрические стимуляторы блуждающего нерва.

На (А) – имплантируемые устройства «VNS Therapy system» (вверху), производство «Cyberonics», США, и «CardioFit» (внизу), производство «BioControl Medical», Израиль (рисунки из статьи Ben-Menachem et al., Eur. J. Neurol. 2015; 22(9):1260-8); на (Б) – схема установки вагусного стимулятора; на (В) – чрезкожный стимулятор ушной ветви блуждающего нерва (NEMOS®, производство «Cerbomed», Германия); на (Г) – чрезкожный стимулятор шейного отдела вагуса (gammaCore®, производство «electroCore», США) (рисунки из статьи Yuan & Silberstein, Headache 2016;56:259-266).

С появлением в начале 2010-х гг. более безопасных неинвазивных девайсов (см. рисунок 45, В и Г), позволяющих чрезкожно стимулировать либо шейный отдел (gammaCore®, производство «electroCore», США) либо ушную ветвь блуждающего нерва (NEMOS®, производство «Cerbomed», Германия), возник ренессанс интереса к ВНС, что способствовало проведению дальнейших исследований.

Сначала в открытых клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость *неинвазивной* вагусной нейростимуляции (нВНС) при купировании приступов эпизодической мигрени (Goadsby P.J. et al., 2014), а также мигрени с частыми приступами и ХМ; использование устройства также помогло сократить чрезмерное потребление анальгетиков (Barbanti P. et al., 2015). В проспективном обсервационном когортном исследовании нВНС зарекомендовала себя как безопасная процедура, сопровождающаяся снижением частоты, интенсивности и продолжительности мигренозных атак, что ассоциировалось еще и с облегчением симптоматики связанных с ними слабости, депрессии и нарушений сна (Kinfе Т.М. et al., 2015). В открытом исследовании нВНС оказалась эффективной в минипрофилактике менструальной мигрени (Grazzi L. et al., 2016).

Первое проспективное, рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, контролируемое исследование нВНС в профилактике хронической мигрени было завершено в 2016 г. научной группой под руководством Стефана Сильберштейна. В пилотном проекте «EVENT» удалось выявить, что постоянное применение нВНС уменьшает количество дней с ГБ при ХМ по сравнению с исходными показателями, хотя значимых различий с контрольной группой обнаружено не было. Авторы отмечают хорошую переносимость и безопасность метода и предсказуемо указывают на необходимость проведения масштабного исследования с аналогичным дизайном (Silberstein S.D. et al., 2016a).

В том же году были опубликованы результаты еще двух рандомизированных контролируемых исследований нВНС, но уже при лечении КГБ. В первом проекте «PREVA» была доказана эффективность процедуры в превентивной терапии хронической кластерной цефалгии (Gaul C. et al., 2016). Во второй работе – «ACT1 Study» – использование нВНС позволяло купировать приступы эпизодической КГБ у значимо большей по сравнению с контролем пропорции пациентов (Silberstein S.D. et al., 2016b). Именно результаты исследования «ACT1» вместе с данными схожего по дизайну проекта «ACT2» (Goadsby P.J. et al., 2018b) послужили основанием для разрешения надзорными ведомствами США и Европы использования стимулятора блуждающего нерва «gammaCore» в abortивной терапии КГБ (см. предисловие к главе 7).

Уместно будет добавить, что нВНС может с успехом применяться у пациентов разных возрастных категорий (Grazzi L. et al., 2017), и что добавление процедуры к стандартным

схемам лечения хронической КГБ является экономически целесообразным (Morris J. et al., 2016).

Как уже упоминалось выше, в январе 2018 г. FDA одобрило использование стимулятора «gammaCore» для купирования приступов мигрени (<https://migraineagain.com/gammacore-approved-fda>); решение было принято на основании результатов двойного слепого, рандомизированного, контролируемого исследования PRESTO (PRospectivE Study of nVNS for the Acute Treatment Of Migraine) (Grazzi L. et al., 2018; Tassorelli C. et al., 2018).

Несмотря на то, что во всех выше указанных работах использовался стимулятор шейного отдела вагуса «gammaCore» (Lendvai I.S. et al., 2018), есть данные моноцентрового рандомизированного двойного слепого, контролируемого исследования о том, что перкутанная электростимуляция ушной ветви блуждающего нерва с помощью прибора «NEMOS» также является эффективным и безопасным воздействием при профилактическом лечении хронической мигрени (Straube A. et al., 2015).

Противоэпилептический и антидепрессивный эффекты ВНС в целом связывают с изменением метаболизма и функциональной активности нейронов ряда стволовых и кортикальных областей мозга, в частности ядра одиночного тракта, голубого пятна, ядер шва, миндалины, гипоталамуса, гиппокампа, лимбической и соматосенсорной зон коры (Naritoku D.K. et al., 1995; Groves D.A. et al., 2005; Neese S.L. et al., 2007; Albert G.C. et al., 2009; Lyubashina O., Panteleev S., 2009; Manta, S. et al., 2009; Ruffoli R. et al., 2011; Yuan H., Silberstein S.D., 2016). Эти изменения сопровождаются определенными гемодинамическими (Ko D. et al., 1996; Henry T.R. et al., 1997) и нейрохимическими (Herbert H., Saper C.B., 1992; Krahl S.E. et al., 1998; Hosoi T. et al., 2000; Marrosu F. et al., 2003; Dorr A.E., Debonnel G., 2006; Follesa P. et al., 2007; Albert G.C. et al., 2009; Yuan H., Silberstein S.D., 2016) сдвигами в указанных структурах, что с теоретических позиций может клинически проявляться стиханием симптоматики и улучшением состояния пациентов. Такие объяснения выглядят весьма обобщающими и неточными, однако они отражают общие представления о механизмах реализации терапевтического действия ВНС при эпилепсии и депрессии.

Антиноцицептивный эффект ВНС был неоднократно показан как в скрининговых поведенческих тестах на животных (Aicher S.A. et al., 1991; Thurston C.L., Randich A., 1992; Bohotin C. et al., 2003), так и в условиях экспериментально индуцированной боли у людей (Kirchner A. et al., 2000, 2006; Sedan O. et al., 2005; Yuan H., Silberstein S.D., 2016). Предполагается, что обезболивающее действие ВНС реализуется посредством различных механизмов при участии множества нейроанатомических структур ЦНС (задние рога С1-С3, центральное серое вещество, ядра шва, голубое пятно и т.д.), ответственных за ноцицептивный процессинг (Yuan H., Silberstein S.D., 2016, в том числе и в системе тройничного нерва. В

частности, в нейрофизиологических и иммуногистохимических исследованиях ВНС приводила к преимущественному угнетению fos-реактивности и/или спайковых ответов нейронов заднего рога спинного мозга (Ren K. et al., 1991; Evans A.R. et al., 1994), чувствительных ядер СЯТН (Bossut D.F., Maixner W., 1996; Takeda M. et al., 1998; Tanimoto T. et al., 2002; Bohotin C. et al., 2003) и ВЗМЯ таламуса (Nishikawa Y. et al., 1999) при болевой стимуляции их рецептивных полей, что может свидетельствовать о торможении ноцицептивной трансмиссии на сегментарном и супраспинальном уровнях.

Однако нейробиологические механизмы собственно антицефалгического действия ВНС остаются неясными. Предпринимаемые попытки объяснения клинической эффективности ВНС при первичных ГБ носят преимущественно спекулятивный характер и основываются на приведенных выше фактах неспецифического антиноцицептивного действия ВНС и рассуждениях о возможном вовлечении различных боль-модулирующих структур мозга, имеющих связи с ядром солитарного тракта и СЯТН, с последующим изменением тонкого баланса их взаимоотношений (Hord E.D. et al., 2003; Mauskop A., 2005; Lenaerts M.E. et al., 2008; Broggi G. et al., 2010; Miller S. et al., 2016; Simon B., Blake J., 2017). Совершенно очевидно, что малая доказательная база подобных представлений и умозаключений является прямым следствием дефицита экспериментальных работ по изучению эффектов ВНС непосредственно на животных моделях головной боли. До лета 2017 г. были опубликованы результаты только двух исследований, которые могут считаться профильными с точки зрения вскрытия механизмов действия ВНС непосредственно при цефалгиях. Так, у предварительно сенситизированных дуральной аппликацией провоспалительных медиаторов крыс, нВНС снижала выраженность периорбитальной аллодинии и уменьшала внеклеточное содержание глутамата в каудальной порции СЯТН, повышенное после внутрибрюшинного введения нитроглицерина (Oshinsky M.L. et al., 2014). Во второй работе, в опытах на крысах было показано, что ВНС – с использованием как имплантируемых, так и чрезкожных электродов – равноэффективно ингибирует распространение кортикальной депрессии (Chen S.P. et al., 2016).

В представленном исследовании с использованием нейрофизиологической модели тригемино-васкулярной ноцицепции было изучено влияние ВНС на фоновую и вызванную электростимуляцией ТМО функциональную активность сенсорных нейронов СЯТН. При этом стержневая задача работы заключалась в ответе на вопрос: изменяет ли ВНС спайковые ответы тригеминальных нейронов второго порядка на стимуляцию ТМО, и, если да, то каков характер этих изменений?

7.1.2 Методические дополнения

Серия опытов проводилась на самцах крыс линии Вистар (n=20) массой 300-380 г. Фоновую и вызванную стимуляцией ТМО спайковую активность нейронов СЯТН регистрировали до, во время и через 5 мин после ВНС (0,1-0,3 мА (5-15 В); 0,5 мс). Использовали два режима ВНС – *прекондиционирующий* (серия импульсов частотой 30 Гц, применяемая в течение 200 мс перед каждой стимуляцией ТМО; серия заканчивалась за 50 мс до подачи первого импульса протокола электрического раздражения ТМО) и *непрерывный* (серия импульсов частотой 10 Гц, на фоне которой раздражали ТМО). Эффекты ВНС оценивали путем сравнения частот фоновых и вызванных стимуляцией ТМО разрядов клеток СЯТН, зарегистрированных во время и через 5 мин после стимуляции блуждающего нерва, с их исходными – до ВНС – значениями. Под реакцией нейрона на ВНС понимали факт изменения – как усиления, так и уменьшения – его активности во время ВНС *на более чем 20%* от исходного уровня. На каждом животном тестировалось по 2-3 нейрона. В каждом эксперименте оценивался только один из двух возможных режимов ВНС.

7.1.3 Результаты

Общие свойства зарегистрированных нейронов

Зарегистрированные нейроны (n=52) располагались в пределах каудальной части левого СЯТН на расстоянии от 0,5 до 1,5 мм каудальнее задвижки, 2,0-2,5 мм левее средней линии и на глубине 0,3-1,3 мм от поверхности мозга (рисунок 46, А). 19 нейронов (36,5%) локализовались в пластине III, а 33 клетки (63,5%) – в IV-V слоях СЯТН.

Все клетки получали ипсилатеральные конвергентные афферентные входы от ТМО и лицевой поверхности морды; кожные рецептивные поля локализовались в периорбитальной области (n=23), на вибриссной подушке (n=17) и на верхней губе (n=12) (см. рисунок 46, Б). Все нейроны отвечали на тактильную (прикосновение, поглаживание) и ноцицептивную (сильное давление, щипок) механическую стимуляцию кожных рецептивных полей, на основании чего классифицировались как клетки широкого динамического диапазона (см. рисунок 46, В).

Исходно все нейроны были фоновоактивными с частотой спонтанных разрядов от 1 до 23 спайков/с, в среднем – $8,2 \pm 1,3$ (см. рисунок 46, Г). Все нейроны отвечали на одиночное электрическое раздражение ТМО пачкой из 3-6 спайков (в среднем $4,4 \pm 0,4$ спайков/стимул) со средней латентностью $11,9 \pm 0,4$, соответствующей активации главным образом Ад-волокон (см. рисунок 46, Д).

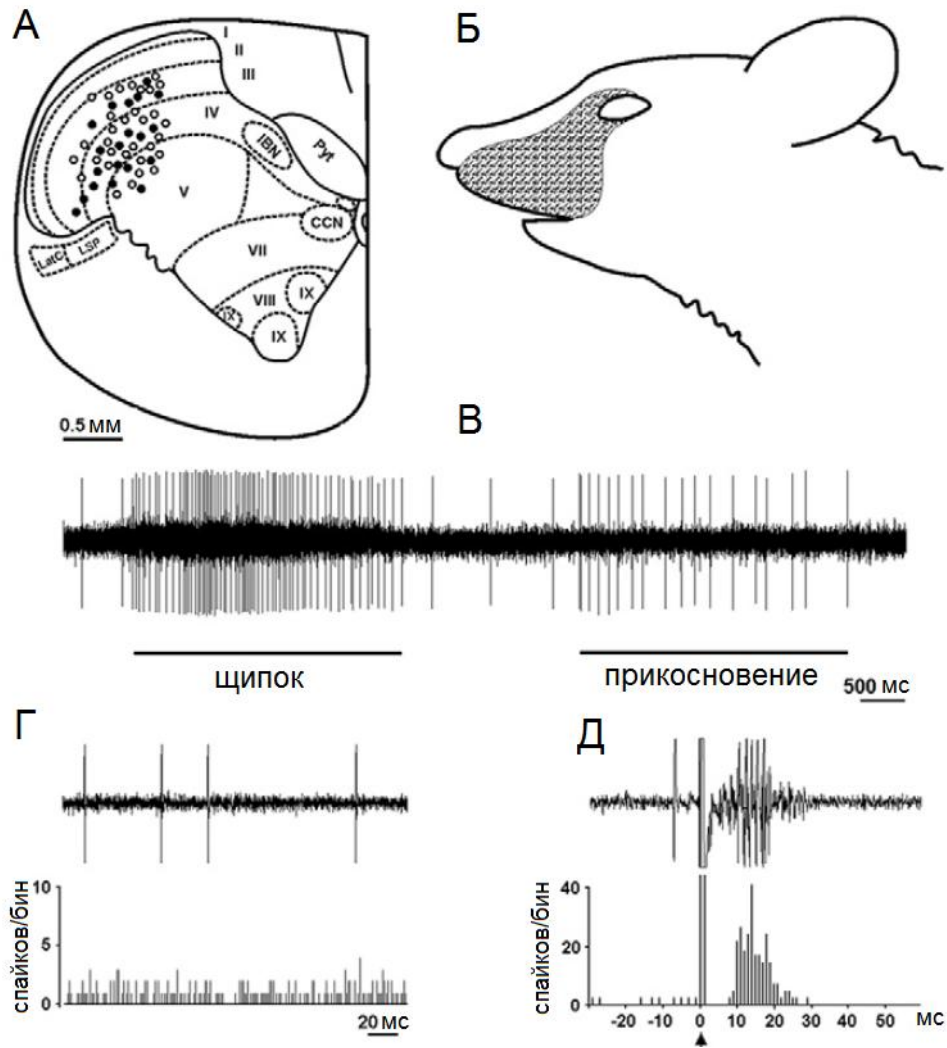


Рисунок 46 – Общие свойства зарегистрированных нейронов СЯТН.

На рисунке на панели (А) представлен фронтальный срез спинного мозга крысы на уровне С1; черные и белые точки в границах СЯТН – реальная и реконструированная по координатам, соответственно, локализации кончика регистрирующего микроэлектрода. Обозначения: I-IX – пластины Рекседа, CCN – центральное цервикальное ядро, IBN – внутреннее базиллярное ядро, LatC – латеральное цервикальное ядро, LSP – латеральное спинальное ядро, Pyt – пирамидальный тракт. На панели (Б) – зона кожных рецептивных полей. На (В) – осциллограмма ответа нейрона на тактильное и ноцицептивное раздражение; горизонтальная черта внизу – отметка отрезка времени длительностью 10 мс. На (Г) – нативная осциллограмма типичной фоновой активности нейрона СЯТН и соответствующая ей гистограмма, накопленная по 50 реализациям записи отрезка фоновой активности длительностью 250 мс с частотой 1 Гц; горизонтальная черта внизу – отметка времени длительностью 20 мс. На (Д) – типичный ответ нейрона СЯТН на одиночное электрическое раздражение ТМО (вверху) и соответствующая гистограмма (внизу), набранная по 50 реализациям одиночного электрораздражения ТМО с частотой 1 Гц. На гистограммах по оси абсцисс – время в мс, по оси ординат – частота спайков в бине, 1 бин=1 мс; стрелка на (Д) – момент подачи электрического стимула.

Влияние ВНС в прекондиционирующем режиме на активность нейронов СЯТН

Преко́ндиционирующая ВНС не вызывала существенных изменений в интенсивности нейрональных ответов на электростимуляцию ТМО. Из 8 нейронов, исследованных по данному протоколу, 5 продемонстрировали во время ВНС слабое понижение средней частоты вызванных разрядов с $5,0 \pm 0,6$ до $4,5 \pm 0,5$ спайков/стимул ($89 \pm 4\%$ от исходного уровня до ВНС), а 3 клетки – слабое повышение, с $4,5 \pm 0,9$ до $4,9 \pm 0,9$ спайков/стимул ($109 \pm 4\%$ от исходного уровня). В каждой из указанных подгрупп нейронов различия их активности во время ВНС по сравнению с исходным уровнем не превышали 15% и были статистически не значимы ($P > 0,05$, тест Вилкоксона). Через 5 мин после окончания преко́ндиционирующей ВНС средняя частота вызванных спайков в обеих клеточных популяциях была сопоставима с исходными – до ВНС – значениями ($P > 0,05$, тест Вилкоксона).

Влияние ВНС в непрерывном режиме на активность нейронов СЯТН

Непрерывная ВНС у 21 (48%) из 44 исследованных по данному протоколу нейронов вызывала выраженное (более чем на 20%) и значимое ($P = 0,002$, $Fr = 12,1$, тест Фридмана) угнетение вызванной стимуляцией ТМО активности (рисунок 47, А; 48, А). Во время ВНС средняя частота вызванных разрядов понизилась с $3,7 \pm 0,4$ до $2,2 \pm 0,3$ спайков/стимул ($62 \pm 4\%$, $P < 0,0001$, тест Вилкоксона), при этом средняя латентность ответов существенно не изменилась ($12,4 \pm 0,9$ мс во время ВНС по сравнению с $11,6 \pm 0,6$ мс до ВНС, $P = 0,46$, тест Вилкоксона). Спустя 5 мин после окончания вагальной стимуляции, частота вызванных спайков повысилась до $89 \pm 14\%$ от исходного уровня и уже не отличалась от него значимо ($P = 0,23$, тест Вилкоксона).

У 17 (81%) из 21 нейрона СЯТН, что демонстрировали во время ВНС торможение ответов на стимуляцию ТМО, также наблюдалось одновременное угнетение и фоновой активности (см. рисунок 47, А; рисунок 49, А). Из оставшихся 4 клеток, у 2 частота спонтанных спайков выросла, а еще у 2 – не изменилась. Однако в этой клеточной популяции в целом ($n = 21$) ВНС вызывала существенное подавление фоновой активности ($P = 0,0012$, $Fr = 13,4$, тест Фридмана). Во время ВНС средняя частота спонтанных разрядов достоверно уменьшалась с $10,0 \pm 1,9$ до $5,1 \pm 1,2$ спайков/с ($59 \pm 13\%$ от исходного уровня, $P = 0,002$, тест Вилкоксона). При этом, в отличие от быстро переходящего торможения ответов, вызванная ВНС редукция фоновой активности была сравнительно долговременной. Так, спустя 5 мин после окончания ВНС, средняя частота спонтанных спайков составляла $51 \pm 17\%$ от исходных значений (изменения значимы при $P = 0,013$, тест Вилкоксона).

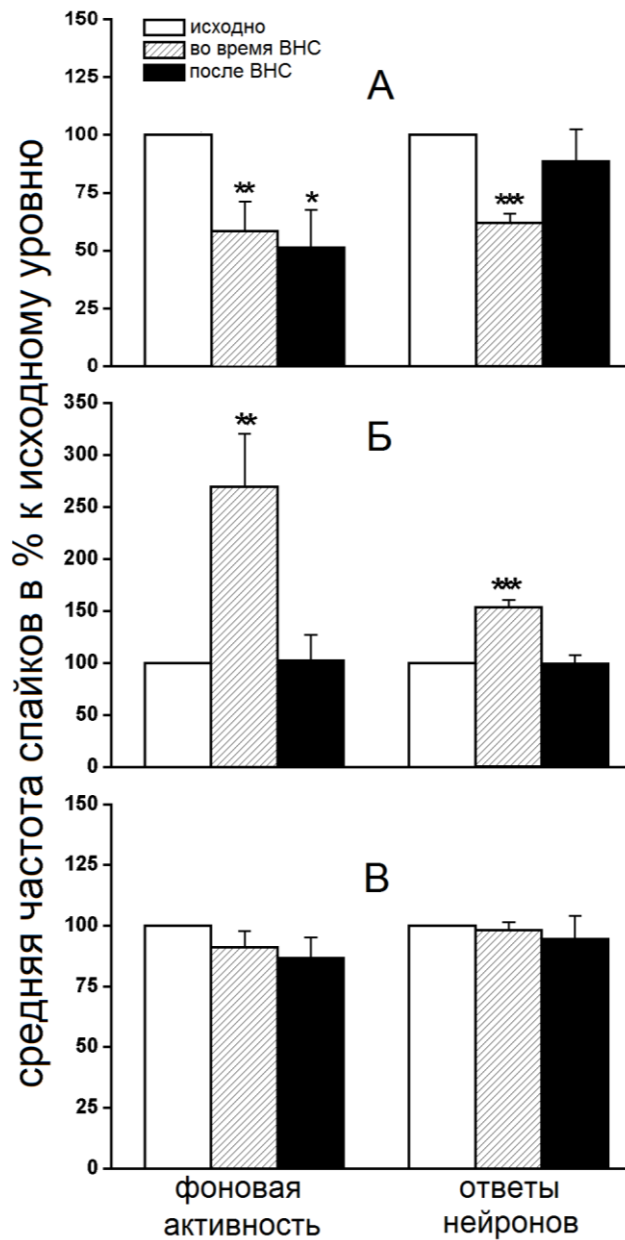


Рисунок 47 – Влияние непрерывной ВНС на фоновую активность нейронов СЯТН и их ответы на электрическое раздражение ТМО.

На рисунке представлены соотношения средних значений \pm SEM частот фоновой и вызванной активностей до (белые столбики), во время (заштрихованные столбики) и через 5 мин после (черные столбики) ВНС в популяциях тормозящихся (А), активирующихся (Б) и индифферентных (В) клеток СЯТН. Уровни значимости обозначены как *, ** и *** при $P < 0,05$, $0,01$ и $0,001$, соответственно, по сравнению с исходными значениями до ВНС (тест Вилкоксона).

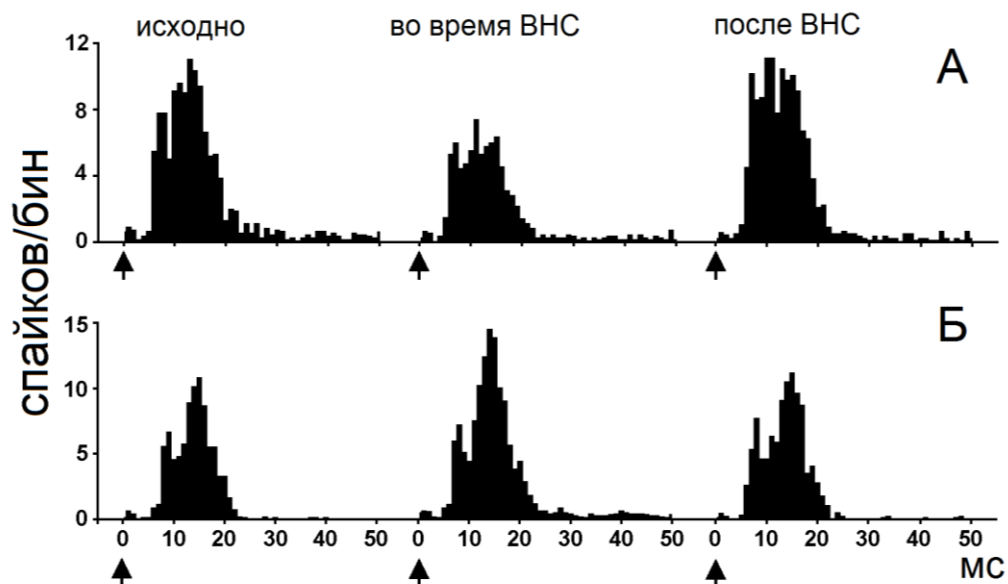


Рисунок 48 – Угнетающий (А) и стимулирующий (Б) эффекты непрерывной ВНС на вызванную электрической стимуляцией ТМО активность нейронов СЯТН.

На рисунке представлены типичные гистограммы ответов клеток СЯТН на электростимуляцию ТМО до, во время и через 5 мин после ВНС. Гистограммы накоплены по 50 последовательным реализациям одиночного электрического раздражения ТМО с частотой 1 Гц, 1 бин=1 мс. По оси абсцисс – время в мс, стрелки внизу – момент нанесения электрического раздражения (артефакт электростимула удален), по оси ординат – количество спайков в бине.

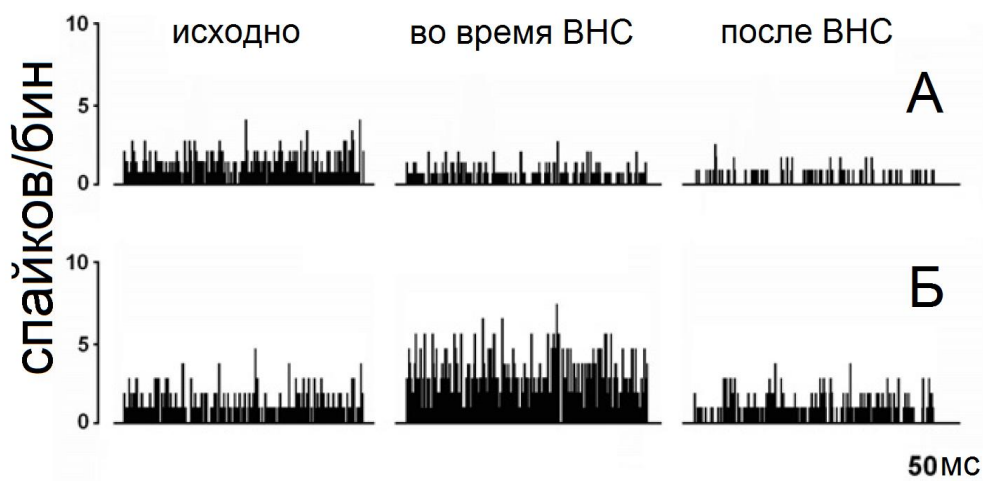


Рисунок 49 – Угнетающий (А) и стимулирующий (Б) эффекты непрерывной ВНС на фоновую активность нейронов СЯТН.

На рисунке представлены типичные гистограммы частот спонтанных разрядов клеток СЯТН до, во время и через 5 мин после ВНС. Гистограммы построены из 50 последовательных отрезков (по 250 мс каждый) непрерывной записи спонтанных спайков, с частотой накопления 1 Гц, 1 бин= 1 мс. По оси абсцисс – время в мс, горизонтальная черта внизу – отметка времени 50 мс, по оси ординат – количество спайков в бине.

В то же время у 13 (29,5%) из 44 исследованных по протоколу непрерывной ВНС нейронов, указанный режим стимуляции сопровождался существенным усилением ответов на электрораздражение ТМО ($P=0,0002$, $F_r=16,9$, тест Фридмана) (см. рисунки 47, Б; 48, Б). Во время ВНС средняя частота вызванных разрядов возросла с $4,9\pm 0,8$ до $7,6\pm 1,2$ спайков/стимул ($153\pm 7\%$ от исходного уровня до ВНС, достоверно при $P=0,0002$, тест Вилкоксона), при этом средняя латентность ответа значимо не менялась ($12,7\pm 0,7$ мс под ВНС против $12,5\pm 0,7$ мс до ВНС, $P=0,57$, тест Вилкоксона). Спустя 5 мин после завершения ВНС, частота вызванных спайков снизилась до $99\pm 8\%$ от исходных значений (отсутствие различий при $P=0,77$, тест Вилкоксона).

Одиннадцать из 13 нейронов, усиливших ответы на ВНС, также демонстрировали повышение и фоновой активности во время ВНС; у оставшихся 2-х клеток ВНС либо не изменяла частоту спонтанных спайков, либо вызывала её снижение. В целом в этой клеточной подгруппе ($n=13$) ВНС вызывала существенное усиление фоновой активности ($P=0,011$, $F_r=8,9$, тест Фридмана) (см. рисунки 47, Б; 49, Б). Во время ВНС средняя частота спонтанных разрядов достоверно возросла с $7,2\pm 1,9$ до $18,8\pm 2,5$ спайков/с ($264\pm 49\%$ от исходного уровня, $P=0,0078$, тест Вилкоксона). Данное повышение активности было сравнительно кратковременным: спустя 5 мин после завершения ВНС частота фоновых спайков понизилась до $102\pm 33\%$ от исходного уровня и более не отличалась от него значимо ($P=0,81$, тест Вилкоксона).

Оставшиеся 10 из 44 нейронов (22,5%) не реагировали на ВНС: при произвольно выбранном пороге в 20%, изменения их ответов на электрическую стимуляцию ТМО под действием ВНС не превышали 12% от исходного – до ВНС – уровня (см. рисунок 47, В). Во время ВНС частота вызванных разрядов в этой подгруппе клеток снижалась с $4,4\pm 0,3$ до $4,3\pm 0,4$ спайков/стимул, что было статистически не значимо ($P=0,81$, $F_r=0,67$, тест Фридмана). Фоновая активность этих нейронов также существенно не менялась ($9,5\pm 2,3$ спайков/с во время ВНС против $9,8\pm 2,9$ спайков/с до ВНС, $P=0,14$, $F_r=4,0$, тест Фридмана).

Необходимо отметить, что все три популяции тройничных нейронов – ингибирующиеся, активирующиеся и индифферентные по отношению к ВНС – исходно не отличались ни по интенсивности ответа на электрораздражение ТМО ($P=0,20$, $KW=3,21$, тест Крускал–Уоллиса), ни по показателям спонтанной активности ($P=0,06$, $KW=5,62$, тест Крускал–Уоллиса), а также не демонстрировали каких-либо особенностей анатомической локализации в пределах СЯТН.

7.1.4 Обсуждение

В проведенной серии экспериментов было впервые показано, что непрерывная электростимуляция центрального отрезка блуждающего нерва оказывает преимущественно

подавляющее влияние на вызванные электрическим раздражением ТМО ответы конвергентных нейронов СЯТН. Одновременно с этим, большинство исследуемых клеток демонстрировали ВНС-индуцированное снижение фоновой активности. Наблюдаемый эффект зависел от режима, продолжительности и частоты вагальной стимуляции: прекондиционирующая ВНС с частотой 30Гц в течение 200 мс однозначно уступала постоянной стимуляции с той же силой тока, но частотой 10Гц.

Как уже говорилось выше (главы 4 и 5), модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции является признанным инструментом как скрининга различных субстанций на предмет выявления у них антицефалгических свойств, так и углубленного изучения механизма действия препаратов с уже доказанной клинической эффективностью. Ранее было показано, что некоторые антимигренозные препараты различных фармакологических групп, например триптаны (Goadsby P.J., Knight Y., 1997), НПВС (Jakubowski M. et al., 2005, 2007), CGRP-антагонисты (Storer R.J. et al., 2004) и ГАМК-миметики (Соколов А.Ю. и др., 2008), при разных способах введения достоверно угнетали спайковую активность нейронов каудального подъядра СЯТН, что является одним из ключевых аспектов их фармакодинамики. В настоящей работе получен аналогичный результат при использовании не лекарственного, а прошедшего клиническую апробацию физиотерапевтического способа воздействия, что говорит о возможной сопоставимости этих методов лечения ГБ и даже позволяет предположить наличие неких схожих нейрохимических и нейрофизиологических путей реализации их антицефалгического эффекта.

Совершенно очевидно, что возможность влияния ВНС на активность нейронов СЯТН предопределяется наличием перекрестных нейроанатомических отношений между стволовыми сенсорными структурами тройничного и блуждающего нервов. Как уже указывалось в первой главе, помимо интеграции в вещество заднего рога верхних шейных сегментов спинного мозга, СЯТН образует многочисленные билатеральные связи с чувствительным ядром одиночного тракта (ЯОТ), являющимся общим для лицевого (VII пара), языкоглоточного (IX) и блуждающего (X) нервов (Ruggiero D.A. et al., 2000; Zerari-Mailly F. et al., 2005; Nosedo R. et al., 2008). Причем существуют как тригемино-солитарные, так и солитарно-тройничные пути, т.е. эта связь является обоюдной с формированием так называемой «тригемино-солитарно-тройничной петли» (Zerari-Mailly F. et al., 2005). Кроме этого, некоторая часть сенсорных волокон тройничного нерва изначально оканчивается непосредственно на нейронах ЯОТ, в то время как клетки тригемино-цервикального комплекса (ТЦК) получают чувствительные входы порций афферентов блуждающего, лицевого и языкоглоточного нервов (Chandler M.J. et al., 1999; Imbe H. et al., 1999; Panneton W.M. et al., 2000; Sessle B.J., 2000; Zhang L.L., Ashwell K.W., 2001; Bohotin C. et al., 2003; Mørch C.D. et al., 2007). Таким образом, СЯТН и ЯОТ получают

прямые афферентные реципрокные проекции V, VII, IX и X пары черепных нервов и, кроме этого, имеют мощные бидирекционные межъядерные связи. С функциональной точки зрения, эти ядра в совокупности с веществом заднего рога верхних шейных спинальных сегментов представляют собой единый нейросенсорный аппарат – тригемино-цервико-солитарный комплекс (ТЦСК), который является важнейшей сегментарной релейной инстанцией, где конвергируют и взаимодействуют друг с другом практически все сомато-висцеральные афферентные потоки от экстра- и интракраниальных структур, шеи и верхней части туловища, что подтверждается данными нейрофизиологических и нейроанатомических исследований, а также клиническими наблюдениями.

В частности, установлено, что электрическое раздражение ветвей блуждающего нерва сопровождается усилением спайковой активности нейронов ТЦК у обезьян (Chandler M.J. et al., 1999) и крыс (Tanimoto T. et al., 2002; Mørch C.D. et al., 2007) и увеличением экспрессии c-fos белков в ипсилатеральных СЯТН и ЯОТ у кроликов (Yousfi-Malki M., Puizillout J.J., 1994) и крыс (Bohotin C., 2003). Кроме этого, в опытах на кошках показано, что электрическое раздражение верхнего сагиттального синуса вызывает ответную спайковую реакцию клеток ЯОТ (Noskin K.L. et al., 2004), а у крыс стимуляция окончаний тройничного нерва капсаицином приводила к накоплению c-fos белков в указанных нейронах (Ter Horst G.J. et al., 2001). У крыс после ваготомии происходило достоверное снижение c-fos-позитивных клеток, идентифицированных билатерально в СЯТН и ЯОТ после инъекции адьюванта Фрейнда в жевательную мышцу (Imbe H. et al., 1999).

При анализе приведенных результатов, подтверждающих перекрестное распределение центральных окончаний чувствительных волокон блуждающего и тройничного нервов на ядрах ТЦСК, напрашивается вывод о том, что сама по себе ВНС способна оказывать аллогенный эффект и, при отсутствии в организме какого-либо «действующего» ноцицептивного очага, вполне может спровоцировать его появление – например, вызвать ГБ. Действительно, описаны случаи появления унилатеральной боли в лице и горле, равно как и непосредственно ГБ, у пациентов, получавших стимуляцию вагуса в рамках противоэпилептического лечения и не страдавших до этого краниофациалгиями (Shih J.J. et al., 2003; Carius A., Schulze-Bonhage A., 2005; Ben-Menachem E. et al., 2015). Кроме этого, ВНС может усилить болевые ощущения при неком стороннем повреждающем раздражении. Так, есть данные, что ВНС низкой интенсивности понижает пороги восприятия термической боли у людей (Ness T.J. et al., 2000).

Тем не менее на практике электрическое раздражение блуждающего нерва успешно используется как средство профилактики и купирования КГБ и мигрени (Mauskop A., 2005; Lenaerts M.E. et al., 2008; Broggi G. et al., 2010; Holle-Lee D. Gaul C., 2016; Yuan H., Silberstein S.D., 2017). До настоящего времени клинический опыт лишь косвенно подтверждался

экспериментальными наблюдениями, где вагальная стимуляция угнетала центральное сегментарное акцептирование ноцицептивных сигналов из экстракраниальных областей иннервации различных ветвей тройничного нерва. Так, у котиков ВНС в большей степени ингибировала, нежели усиливала или не изменяла ответы нейронов СЯТН на повреждающее тепловое или электрическое раздражение кожи морды или пульпы зуба, что свидетельствует о преобладающем противоболевом действии ВНС (Bossut D.F., Maixner W., 1996). При этом ВНС оказывала преимущественно тормозный эффект на вызванные ответы сенсорных ноцицептивных нейронов тройничного комплекса независимо от источника их конвергентных входов (кожа/пульпа), природы раздражения (электроток/тепло), а также типа нервных волокон (А/С) и супраспинальных проекционных сайтов исследованных клеток (таламус или иная структура). У крыс электрическое раздражение вагальных афферентов достоверно редуцировало ответы нейронов ТЦК на стимуляцию пульпы зуба в 86% (Takeda M. et al., 1998) и 82 % (Tanimoto T. et al., 2002) случаев. ВНС угнетала вызванные инъекцией формалина в вибриссную подушку экспрессию *c-fos* протеинов в нейронах каудальной порции СЯТН и ноцицептивное поведение животных в обеих фазах теста (Bohotin C. et al., 2003).

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что ВНС оказывает преимущественно тормозное влияние на ответы нейронов ТЦК при ноцицептивной стимуляции их дуральных рецептивных полей. С другой стороны, около трети исследованных клеток демонстрировали во время ВНС усиление вызванной активности. Подобная пропорция (с преобладанием торможения над активацией) в дуализме нейрональных реакций под влиянием ВНС ранее отмечалась и другими авторами, изучавшими ответы клеток СЯТН на раздражение пульпы зуба (Takeda M. et al., 1998; Tanimoto T. et al., 2002). Также обращает на себя внимание изменение под действием ВНС частоты фоновых разрядов нейронов ТЦК, которое, как правило, было однонаправленным со сдвигами вызванной активности – соответственно, главным образом, в сторону понижения. При этом угнетение спонтанной активности было более длительным по сравнению с редукцией ответов: оно сохранялось даже спустя 5 мин после прекращения стимуляции блуждающего нерва. Учитывая тот факт, что частота фоновых спайков напрямую зависит от интенсивности входов с периферии (Roch M. et al., 2007) – а в нашем случае это, прежде всего, ТМО и экстракраниальные ткани – тайм-курс её изменений является важным дополнением к динамике вызванных стимуляцией ТМО нейрональных ответов. Более длительное по сравнению с редукцией ответов угнетение спонтанной активности может быть спекулятивно объяснено тем, что индуцированный электрораздражением ТМО афферентный поток гораздо более интенсивен, чем постоянная фоновая тоническая импульсация с периферии, которая персистирует на определенном уровне благодаря, например, наличию операционной травмы (Hoskin K.L., Goadsby P.J., 1999). Поэтому

теоретически подавить фоновую активность легче, а восстанавливаться она будет дольше. Впрочем, как фоновая, так и вызванная активности в сумме представляют собой интегративную характеристику нейрональной возбудимости, снижение которой под влиянием ВНС может являться экспериментальным объяснением эффективности этого метода в лечении ГБ.

Почему ВНС оказывает диаметрально противоположные эффекты на активность тройничных нейронов, усиливая или ослабляя их ответы на ноцицептивную стимуляцию? Говоря шире, почему ВНС может как вызывать боль, так и помогать в разрешении эндо- или экзогенных болевых синдромов, включая ГБ? Безусловно, существует определенная зависимость нейрональных реакций и, как следствие, палитры сенсорных ощущений от параметров вагусного раздражения, позволяющих активировать разные типы нервных волокон. Ранее это было показано на клетках люмбарного отдела спинного мозга крыс (Ren K. et al., 1991) и нашло свое подтверждение при наблюдении за волонтерами (Ness T.J. et al., 2000) и пациентами с эпилепсией (Carius A., Schulze-Bonhage A., 2005). Однако зависимость эта отнюдь не абсолютная и проявляется далеко не всегда. Видимо, разгадка все-таки кроется в деликатных нейрофизиологических механизмах тригемино-вагальной конвергенции, находящейся под нисходящим контролем супрасегментарных структур антиноцицептивной системы.

Действительно, в проделанных опытах происходило «столкновение» на уровне ядер ТЦСК двух афферентных потоков – тригемино-вагального и вагального, имеющих к тому же схожий генез в виде электрической стимуляции чувствительных волокон соответствующих нервов. Теоретически, с равной вероятностью, взаимодействие этих входов, конвергирующих на нейронах СЯТН, могло быть или синергичным – в таком случае мы получили бы значимое усиление вызванной раздражением ТМО спайковой активности, или антагонистичным, когда нейрональные ответы тормозятся «конкурентной» вагусной афферентацией. Однако исследуемые клетки, получающие менингеальный вход, не отвечали непосредственно на стимуляцию вагуса, во всяком случае, при выбранных параметрах интенсивности.

Отсюда можно сделать вывод, что эффекты ВНС на возбудимость нейронов ТЦК зависят не столько от прямого тригемино-солитарного взаимодействия на сегментарном уровне, сколько от вовлечения стволовых нейроанатомических структур эндогенной антиноцицептивной системы. Нейроны сенсорных ядер ТЦСК широко проецируются в околотоводопроводное серое вещество (PAG), ростральную вентро-медиальную область продолговатого мозга (RVM), ядра шва, голубое пятно (LC), парабрахиаальный комплекс и гипоталамус (Sessle B.J., 2000; Benarroch E.E., 2006; Nosedá R. et al., 2008; Liu Y. et al., 2009; Ruffoli R. et al., 2011), откуда осуществляется нисходящее модулирующее влияние на проведение тригемино-вагусного болевого потока (Millan M.J., 2002; Goadsby P.J. et al., 2009; Messlinger K., 2009). Известно, что ВНС при участии бисинаптического (ЯОТ –

парагигантоклеточное ядро – LC) глутаматергического пути повышает активность клеток ГП и, вторично, дорсального ядра шва (ДЯШ), что сопровождается увеличением выработки ими норадреналина и серотонина соответственно (Groves D.A. et al., 2005; Dorr A.E., Debonnel G., 2006; Manta S. et al., 2009; Albert G.C. et al., 2009; Ruffoli R. et al., 2011). Ранее уже было показано, что при посредничестве этих медиаторов ВНС ингибирует болевую трансмиссию в ТЦК, индуцированную раздражением экстракраниальных рецептивных полей. Так, супрессивный эффект ВНС на вызванные электростимуляцией пульпы зуба крысы ответы нейронов СЯТН уменьшался после в/в введения альфа-адренолитика феноксibenзамина или 5-НТЗ-блокатора ICS205-930 (Tanimoto T. et al., 2002). На этой же модели схожий эффект при в/в инфузии оказывал налоксон, что свидетельствует о вовлечении в нейрoхимические механизмы реализации противоболевого действия ВНС еще и опиоидергической системы (Takeda M. et al., 1998). Участие последней косвенно подтверждается также фактом того, что у крыс ваготомия предотвращала индуцированную морфином редукцию вызванной воспалением височно-нижнечелюстного сустава c-fos-иммунореактивности в СЯТН (Bereiter D.A. et al., 2002). Кроме этого, не исключено, что антиноцицептивное действие ВНС может быть опосредовано усилением медиации ГАМК в ЦНС (Albert G.C. et al., 2009). Во всяком случае, у пациентов с эпилепсией ВНС способствовала увеличению уровня ГАМК в ликворе (Ben-Menachem E. et al., 1995) и нормализации экспрессии ГАМК-А-рецепторов в терминальной области восходящих проекций ДЯШ и LC – гиппокампе (Dorr A.E., Debonnel G., 2006), точнее, восстанавливала их нормальную плотность, сниженную в результате заболевания (Marrosu F. et al., 2003). У крыс ВНС обладала протективным эффектом в отношении ГАМК-эргических нейронов ростральной коры и гиппокампа, защищая их от гибели при экспериментальном повреждении мозга (Neese S.L. et al., 2007). Следует отметить, что все перечисленные нейромедиаторы играют важную роль в нейробиологии мигрени и других первичных цефалгий (см. главу 1), а лигандирование их рецепторов экзогенными агентами лежит в основе фармакотерапии ГБ.

В то же время ВНС с интенсивностью, при которой происходит подавление реакции в тесте отдергивания хвоста, активирует ON- и подавляет OFF-клетки RVM, что, в принципе, может объяснять ее проноцицептивные эффекты (Thurston C.L., Randich A., 1992, 1995). ВНС индуцирует увеличение экспрессии в гипоталамусе м-РНК для кортикотропин-рилизинг-фактора и рост плазменного уровня АКТГ и кортикостерона, т.е. способствует активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что с узких позиций можно расценивать как стресс-вызванный ответ организма (Nosoi T. et al., 2000). Известно, что хронический стресс будет сопровождаться уменьшением порогов болевой чувствительности, а также усилением функции вегетативных автономных центров, в частности, верхнего слюноотделительное ядра,

повышение активности нейронов которого нередко расценивается как триггер атаки мигрени или кластерной цефалгии (Burstein R., Jakubowski M., 2005; Edvinsson L., Uddman R., 2005).

Активное внедрение в практику лечения ГБ неинвазивного стимулятора шейного отдела блуждающего нерва «gammaCore» (Lendvai I.S. et al., 2018) способствует поддержанию интереса к изучению механизмов антицефалгического действия ВНС (Simon V., Blake J., 2017). В частности, было показано, что нВНС подавляла поведенческие ответы на механическую стимуляцию кожи морды и снижала экспрессию ассоциированных с нейрональной возбудимостью протеинов в клетках тройничного ганглия и СЯТН у крыс, предварительно сенситизированных инъекцией в трапецевидную мышцу полного адьюванта Фрейнда, после обонятельной провокации запахом ароматического масла (Hawkins J.L. et al., 2017). У здоровых волонтеров нВНС сопровождалась существенным уменьшением лакримации, вызванной раздражением слизистой носа, что свидетельствует о торможении тригемино-автономного рефлекса, играющего заметную роль в патогенезе цефалгий, особенно ТАЦ (см. главу 1); авторы рассуждают о возможном вовлечении ЯОТ и гипоталамуса в реализацию подавляющего эффекта ВНС (Moeller M. et al., 2018).

Подводя итог сказанному, можно отметить, что ВНС обладает широким спектром биологической активности и ее влияние на болевой процессинг может быть двояким. В поставленных опытах удалось впервые продемонстрировать преимущественно антиноцицептивное действие ВНС на модели головной боли, реализуемое через угнетение активности тройничных сенсорных нейронов второго порядка. Эти данные могут объяснять нейрофизиологические механизмы реализации терапевтического потенциала ВНС в клинической практике при лечении цефалгий.

Результаты проведенного исследования представлены коллективом авторов в составе Любашина О.А., Соколов А.Ю., Пантелеев С.С. в статье «Vagal afferent modulation of spinal trigeminal neuronal responses to dural electrical stimulation in rats», опубликованной в журнале «Neuroscience» в 2012 году (Lyubashina et al. / Neuroscience. 2012; 222:29-37; doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.07.011.). Примечательно, что только спустя 5 лет аналогичные результаты на такой же модели были получены зарубежными учеными (Akerman S. et al., 2017) – это актуализирует изложенную в нашей публикации информацию и подтверждает правильность сделанных наблюдений и выводов.

7.2 Изучение эффектов электрической стимуляции большого затылочного нерва

7.2.1 Введение

Учитывая накопленные к настоящему времени данные, справедливо утверждать, что на роль фаворита среди инвазивных методик антицефалгической электростимуляции с точки зрения соотношения эффективности и безопасности вполне может претендовать электрическая стимуляция (ЭС) большого затылочного нерва (БЗН) (Lambri G., Matharu M.S., 2012; Palmisani S. et al., 2013; Mammis A. et al., 2015; Cadalso R.T. Jr. et al., 2018) (рисунок 50). Действительно, результаты клинических исследований разного дизайна свидетельствуют об успешном применении ЭСБЗН для лечения таких хронических заболеваний, как окципитальная невралгия (Johnstone C.S., Sundaraj R., 2006; Sweet J.A. et al., 2015), гемикрания континуа (Burns B. et al., 2008; Pascual J., 2009; Miller S. et al., 2017a), тригеминальные автономные цефалгии «SUNCT» и «SUNA» (Lambri G. et al., 2014; Miller S. et al., 2017b), кластерная ГБ (Burns B. et al., 2009; Magis D., Schoenen J., 2011a,b; Fontaine D. et al., 2011, 2016; Miller S. et al., 2017c; Leone M. et al., 2017) и мигрень (Saper J.R. et al., 2011; Notaro P. et al., 2014; Dodick D.W. et al., 2014; Tavanaiepour D., Levy R.M., 2014; Young W.B., 2014; Miller S. et al., 2016; Mekhail N.A. et al., 2017; Rodrigo D. et al., 2017). Также описаны случаи эффективности ЭСБЗН в терапии ночной ГБ во время сна (Son B.C. et al., 2012), ГБ у пациентов с мальформацией Киари (Vadivelu S. et al., 2012), медикаментозно-индуцированной ГБ (Serra G., Marchioretto F., 2012), хронической ГБН (Bono F. et al., 2015) и цервикогенной цефалгии (Rodrigo-Royo M.D. et al., 2005; Shin J.H. et al., 2011). При этом – по общей оценке упомянутых работ – как правило, у более чем половины подвергнутых процедуре ЭСБЗН пациентов отмечалось значимое уменьшение частоты и/или интенсивности приступов ГБ, улучшение качества жизни и сокращение потребления препаратов abortивного и/или превентивного рядов (Cadalso R.T. Jr. et al., 2018).

В апреле 2017 г. были опубликованы весьма оптимистичные результаты первого рандомизированного контролируемого исследования эффективности и безопасности чрезкожной – с неимплантируемыми электродами – ЭСБЗН в профилактике мигрени (Liu Y. et al., 2017), на основании которых можно прогнозировать дальнейшее развитие и распространение этого метода уже без хирургической подготовки, что позволит избежать характерных для инвазивного способа осложнений (миграция электродов, инфицирование раны и т.д.).

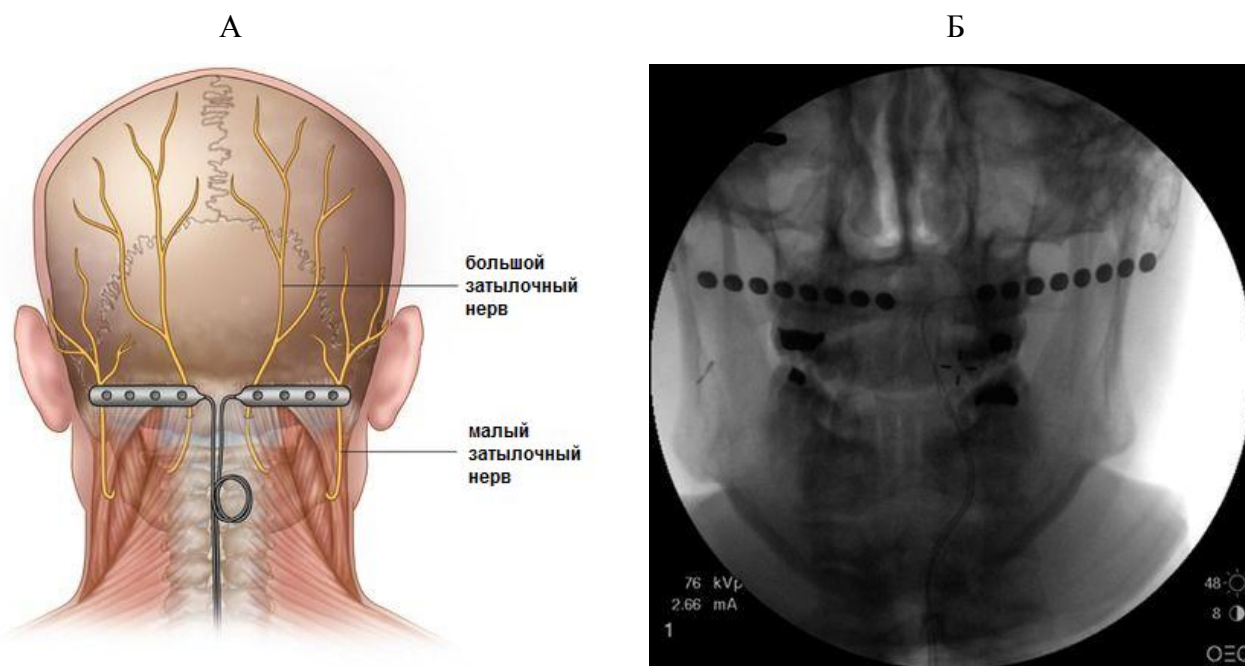


Рисунок 50 – Схема расположения электродов (А) и контрольная послеоперационная рентгенограмма (Б) при имплантации электростимулятора затылочных нервов.

Источник: Slavin K.V., Al-Nafi' S.T. (2014) Occipital Nerve Stimulation for Head Pain: Surgical Leads. In: N. Narouze S. (eds) *Interventional Management of Head and Face Pain*. P. 125-130. Springer, New York, NY.

Тем не менее, несмотря на очевидный успех ЭСБЗН в лечении цефалгий, механизм её терапевтического действия остается неясным (Cadalso R.T. Jr. et al., 2018). Попытки его объяснения носят скорее спекулятивный характер и сводятся к преимущественно общим и обтекаемым рассуждениям на тему ЭСБЗН-индуцированного подавления активности А- δ и С-афферентов, равно как и вовлечения сегментарных и супраспинальных нейроанатомических образований, участвующих в ноцицептивном процессинге (Schwedt T.J., 2009; Jenkins B., Tepper S.J., 2011a; Lambro G., Matharu M.S., 2012; Serra G., Marchioretto F., 2012; Tavanaiepour D., Levy R.M., 2014; Lambro G. et al., 2014; Mammis A. et al., 2015). В большинстве своем эти умозаключения основаны на данных единичных нейровизуализирующих исследований (Matharu M.S. et al., 2004; Magis D. et al., 2011), а также на адаптации теории «воротного контроля» (Melzack R., Wall P.D., 1965) к особенностям тригемино-цервикальной конвергенции (Bartsch T., Goadsby P.J., 2002, 2003a,b; Piovesan E.J et al., 2003; Bartsch T., 2005).

Нечеткость формулировок и представлений в этом вопросе вполне оправдана, поскольку существует явная нехватка экспериментальных исследований эффектов ЭСБЗН на животных моделях ГБ. Ранее уже было показано, что ЭСБЗН повышает метаболическую активность в каудальной порции СЯТН и задних рогах шейных сегментов спинного мозга у кошек (Goadsby P.J. et al., 1997) и повышает возбудимость нейронов тригемино-цервикального комплекса (ТЦК)

для менингеальных входов у крыс (Bartsch T., Goadsby P.J, 2002). Однако эти работы скорее позволяют трактовать патогенез цервикогенной головной боли и подтверждают существование единого морфо-функционального континуума между тройничным каудальным ядром и задними рогами С1-С3 – уровня, нежели объясняют эффективность ЭСБЗН при цефалгиях. Кроме этого, использованные в указанных работах параметры стимуляции БЗН, равно как и сам протокол назначения ЭСБЗН, не соответствуют таковым для применения в реальной клинической практике (Lambru G., Matharu M.S.. 2012; Lambru G. et al., 2014). На модели хронической мигрени у крыс, предварительно сенситизированных с помощью эпидуральной инфузии провоспалительных медиаторов (De La Cruz P. et al., 2015), равно как и у животных со спонтанной тройничной аллодинией (Clark S.W. et al., 2016), ЭСБЗН повышала пороги чувствительности к механической стимуляции кожи головы и конечностей. Эти данные демонстрируют антиаллодинический эффект ЭСБЗН, что может свидетельствовать об угнетении процессов центральной сенситизации, но не вскрывают подлежащие механизмы.

Принимая во внимание ключевую роль СЯТН в патогенезе цефалгий (см. главу 1), целью настоящего исследования было изучение изменений фоновой активности нейронов этого ядра и их ответов на электрическое раздражение ТМО в условиях электрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции при сопоставимых с используемыми в клинике режимах прекондиционирующей ЭСБЗН.

7.2.2 Методические дополнения

Серия опытов проводилась на самцах крыс линии Вистар (n=11) массой 250-315 г. Фоновую и вызванную стимуляцией ТМО спайковые активности нейронов СЯТН регистрировали до и во время ЭСБЗН. Протокол исследования предусматривал изучение эффектов ЭСБЗН в пяти различных вариантах соотношения параметров частоты и напряжения на каждом животном с 10 мин интервалами между тестами в следующей последовательности: (1) 1В-50Гц, (2) 1В-100Гц, (3) 6В-50Гц, (4) 6В-100Гц и (5) 3В-75Гц; длительность стимула во всех случаях составляла 0,4 мс. Использовался прекондиционирующий режим ЭСБЗН, при котором серия импульсов, подаваемая на БЗН с указанными выше частотой и силой, предшествовала эпохе анализа нейрональной активности в СЯТН. Влияние ЭСБЗН оценивалось путем попарного сравнения частот фоновых и вызванных электростимуляцией ТМО спайков клеток СЯТН в момент назначения ЭСБЗН с их исходными – до стимуляции нерва – значениями, предшествующими каждому из пяти стимуляционных сетов непосредственно перед подачей электрораздражения на БЗН. На каждом животном тестировался только 1 нейрон.

7.2.3 Результаты

Общие свойства зарегистрированных нейронов

Зарегистрированные нейроны ($n=11$) располагались в пределах каудальной части левого СЯТН на расстоянии от 1,2 до 3,2 мм каудальнее задвижки, 1,0-2,2 мм левее средней линии и на глубине 0,2-1,1 мм от поверхности мозга (рисунок 51, А). Шесть нейронов локализовались в пластинках II-III, а 5 клеток – в V слое ядра.

Все клетки получали ипсилатеральные конвергентные афферентные входы от ТМО, БЗН и лицевой поверхности морды. Кожные рецептивные поля соответствовали зоне иннервации главным образом первой ветви тройничного нерва и локализовались в периорбитальной области ($n=4$), а также на спинке ($n=2$) и боковой поверхности носа ($n=5$) (см. рисунок 51, Б). Все нейроны отвечали на тактильную (прикосновение, поглаживание) и ноцицептивную (сильное давление, щипок) механическую стимуляцию кожных рецептивных полей, на основании чего классифицировались как клетки широкого динамического диапазона.

Исходно все нейроны были фоновоактивными с частотой спонтанных разрядов от 4 до 35 спайков/с, в среднем – $15,6 \pm 3,4$ спайков/с (см. рисунок 51, В). Все нейроны отвечали на одиночное электрическое раздражение ТМО пачкой из 2-6 спайков (в среднем $4,0 \pm 0,5$ спайков/стимул) со средней латентностью $10,0 \pm 0,9$ мс, соответствующей активации главным образом Ад-волокон (см. рисунок 51, Г).

Одиночное электрическое раздражение БЗН (0,4-2 В, 0,4 мс) вызывало у всех клеток ответ, состоящий из 3-5 спайков, возникающих с латентностью 6-8 мс (см. рисунок 51, Д). Пороговая интенсивность раздражения составляла либо 0,4-0,8 В (до 1В – низкий порог, $n=6$), либо колебалась между 1 и 2 В (более 1В – высокий порог, $n=5$). Клетки низко- и высокопороговых групп исходно не отличались ни по показателям фоновой активности ($p=0,9$, $U=15$, тест Манна–Уитни), ни по частоте вызванных электростимуляцией ТМО разрядов ($p=0,54$, $U=11$, тест Манна–Уитни), ни по особенностям локализации в ядре или распределения рецептивных полей.

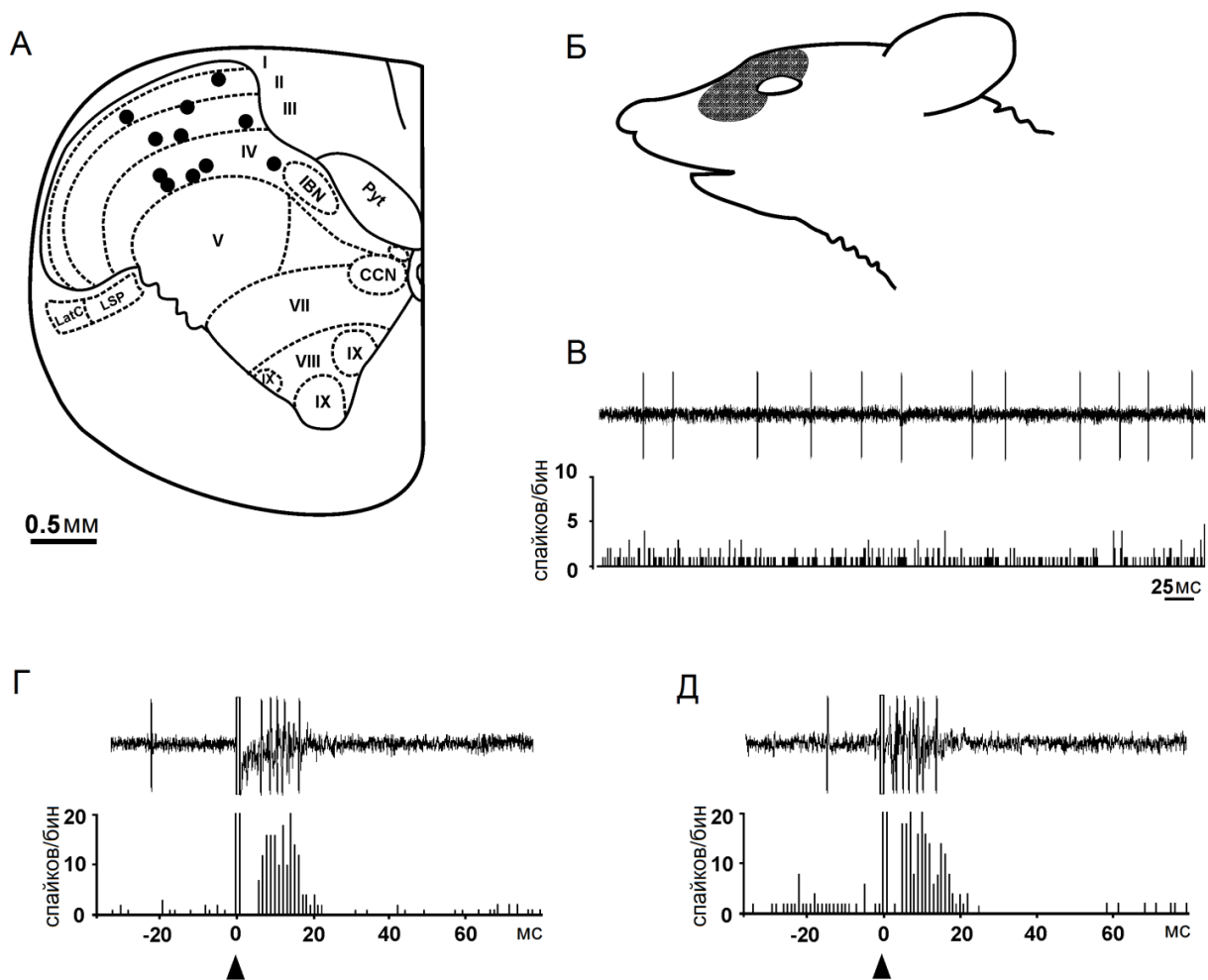


Рисунок 51 – Общие свойства зарегистрированных нейронов СЯТН.

На рисунке на панели (А) представлен фронтальный срез спинного мозга крысы на уровне С1; черные точки в границах СЯТН – локализация кончика регистрирующего микроэлектрода. Обозначения: I-IX – пластины Рекседа, CCN – центральное цервикальное ядро, IBN – внутреннее базиллярное ядро, LatC – латеральное цервикальное ядро, LSP – латеральное спинальное ядро, Pyt – пирамидальный тракт. На панели (Б) – зона кожных рецептивных полей. На (В) – нативная осциллограмма типичной фоновой активности нейрона СЯТН и соответствующая ей гистограмма, накопленная по 20 реализациям записи указанного отрезка фоновой активности с частотой 0,3 Гц; горизонтальная черта внизу – отметка времени длительностью 25 мс. На (Г) – типичный ответ нейрона СЯТН на одиночное электрическое раздражение ТМО (вверху) и соответствующая гистограмма (внизу), набранная по 20 реализациям одиночного электрораздражения ТМО с частотой 0,3 Гц. На (Д) – типичный ответ нейрона СЯТН на одиночное электрическое раздражение БЗН (вверху) и соответствующая гистограмма (внизу), набранная по 20 реализациям одиночного электрораздражения БЗН с частотой 0,3 Гц. На гистограммах по оси абсцисс – время в мс, по оси ординат – частота спайков в бине, 1 бин=1 мс; стрелки на (Г) и (Д) – момент подачи электрического стимула.

Влияние ЭСБЗН на фоновую активность нейронов СЯТН

Прекодиционирующая ЭСБЗН при любых параметрах тока вызывала в целом существенное уменьшение фоновой активности нейронов СЯТН по сравнению с исходными значениями ($p < 0,0001$, $F_{\Gamma} = 29,95$, тест Фридмана), хотя выраженность такого эффекта зависела от конкретного соотношения напряжения и частоты электрораздражения БЗН (рисунок 52, А). Так, комбинация 1В-50Гц вызывала недостоверное понижение средней частоты спонтанных спайков с $15,6 \pm 3,4$ до $11,2 \pm 2,7$ спайков/с ($79 \pm 13\%$ от исходного уровня, $P = 0,18$, тест Вилкоксона). При повышении частоты тока до 100 Гц, нейрональная активность уменьшалась до $74 \pm 16\%$ от исходного уровня, что по-прежнему оставалось несущественным ($P = 0,15$, тест Вилкоксона).

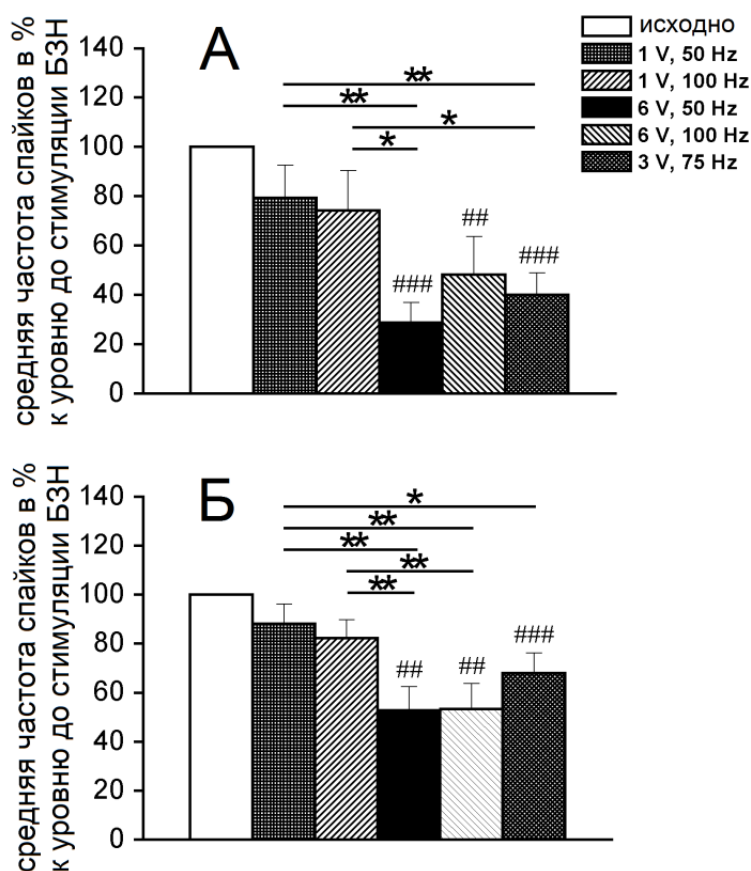


Рисунок 52 – Эффект ЭСБЗН с различными параметрами тока на фоновую (А) и вызванную электрическим раздражением ТМО (Б) активности нейронов СЯТН.

*Каждый из заштрихованных столбиков демонстрирует изменение средней частоты спайков $\pm SEM$ в процентах к значению непосредственно перед стимуляцией (белый столбик) под действием отдельных сетов ЭСБЗН с различным соотношением напряжения и частоты. Значимость различий обозначена как ## и #### при $P < 0,01$ и $P < 0,001$ по сравнению с уровнем до стимуляции БЗН, и как * и ** при $P < 0,05$ и $P < 0,01$ по сравнению с другими стимуляционными сетями (тест Вилкоксона).*

Подавляющий эффект ЭСБЗН на фоновую активность возрастал в разы при повышении напряжения до 6В (см. рисунок 52, А). Стимуляция БЗН с указанной амплитудой и частотой 50 Гц вызывала редукцию частоты фоновых разрядов до $29 \pm 8\%$ от исходного уровня (с $16,2 \pm 3,4$ до $4,6 \pm 1,6$ спайков/с, изменения значимы при $P=0,0009$, тест Вилкоксона; при коррекции Бонферрони $P=0,0045$) (рисунок 53). Увеличение частоты тока до 100 Гц несколько ослабило влияние ЭСБЗН, хотя и не существенно: спонтанная активность понизилась в среднем с $13,3 \pm 2,1$ до $4,8 \pm 2,0$ спайков/с ($48 \pm 15\%$ от исходных показателей до стимуляции, $P=0,0098$, тест Вилкоксона; при коррекции Бонферрони $P=0,049$). ЭСБЗН с параметрами 3В-75Гц вызвала снижение фоновой активности в среднем с $12,8 \pm 1,7$ до $5,2 \pm 1,6$ спайков/с, что составляло $40 \pm 9\%$ от исходного уровня ($P=0,0009$, тест Вилкоксона, при коррекции Бонферрони $P=0,0045$).

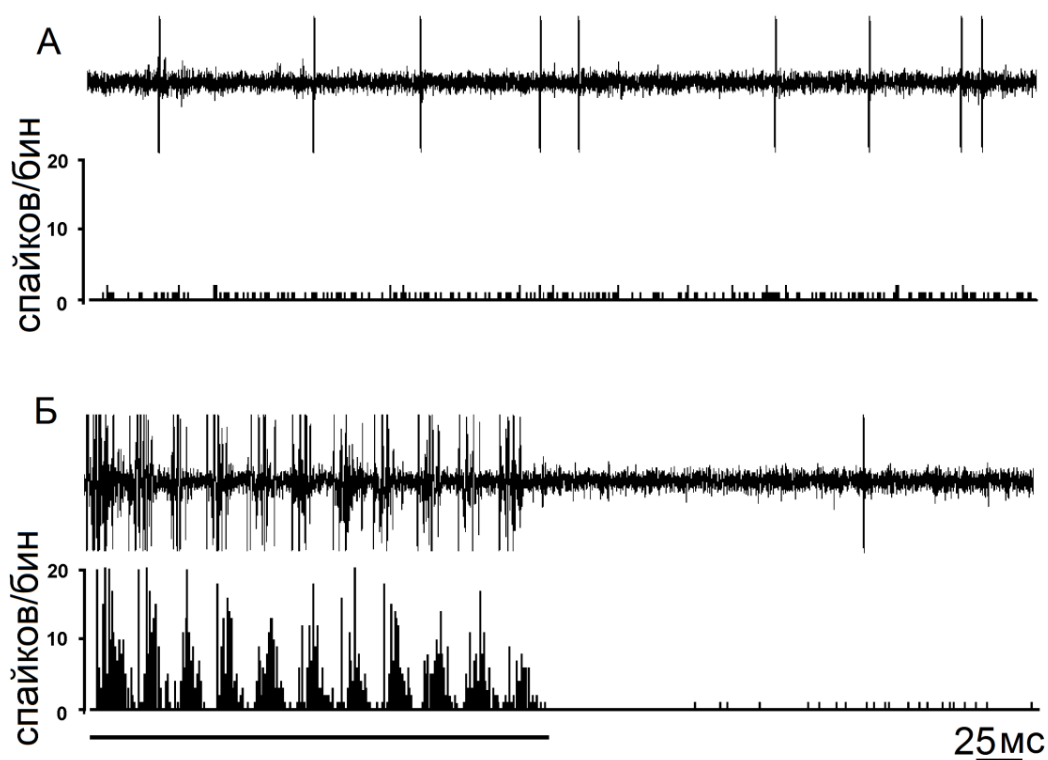


Рисунок 53 – Изменение фоновой активности нейрона СЯТН под действием ЭСБЗН с параметрами 6В-50Гц.

На панели (А) вверху представлена нативная осциллограмма спонтанной активности нейрона СЯТН, внизу – соответствующая гистограмма; на панели (Б) вверху – активность того же нейрона (правая половина осциллограммы) в момент прекондиционирующей ЭСБЗН (левая половина), внизу – гистограмма, левая часть которой отражает интенсивность ответов на каждый стимул электрораздражения БЗН, а правая часть – частоту спонтанных спайков. Гистограммы накоплены по 20 реализациям, по оси абсцисс – время в мс, по оси ординат – частота разрядов в 1 бине, бин=1 мс, горизонтальная черта внизу слева – период стимуляции БЗН, справа – отметка времени 25 мс.

Выраженность подавляющего влияния отдельных сетов ЭСБЗН на спонтанную активность тригеминальных клеток значимо различалась ($n=11$, $P=0,0004$, $Fr=20,39$, тест Фридмана) (см. рисунок 52, А). Так, эффекты комбинаций 6В-50Гц и 3В-75Гц были статистически схожи ($P=0,13$, тест Вилкоксона), но оба превосходили изменения, вызванные назначением сетов 1В-50Гц ($P=0,02$ и $P=0,0098$ соответственно, тест Вилкоксона) и 1В-100Гц ($P=0,019$ и $P=0,014$, соответственно, тест Вилкоксона). Однако статистический анализ на основании коррекции Бонферрони подтвердил значимость различий только между действием сетов 3В-75Гц и 1В-50Гц ($P=0,049$), но не 6В-50Гц и 1В-50Гц ($P=0,1$), 6В-50Гц и 1В-100Гц ($P=0,095$), а также 3В-75Гц и 1В-100Гц ($P=0,07$).

Ни один из стимуляционных сетов не вызывал длительных изменений фоновой активности: средняя частота спонтанных спайков спустя 10 мин после каждой ЭСБЗН – непосредственно перед назначением очередного теста – существенно не отличалась от её исходных значений до начала эксперимента ($15,6\pm 3,4$ спайков/с, $n=11$, $P=0,99$, $Fr=0,24$, тест Фридмана). Необходимо отметить, что комбинация 1В-50Гц была более эффективна для клеток с низким порогом (до 1В) ответа на ЭСБЗН по сравнению с высокопороговыми (более 1В) нейронами ($P=0,004$, $U=0$, тест Манна–Уитни).

Влияние ЭСБЗН на вызванную электрическим раздражением ТМО активность нейронов СЯТН

ЭСБЗН также оказывала тормозный эффект и на ответы нейронов СЯТН на стимуляцию ТМО ($n=11$, $P<0,0001$, $Fr=27,45$, тест Фридмана); его выраженность зависела от параметров ЭСБЗН, но не от порога (до 1 В или более 1 В) и степени реагирования конкретного нейрона на электрическое раздражение БЗН (см. рисунок 52, Б). Так, комбинация 1В-50Гц вызывала недостоверное понижение средней частоты вызванных разрядов с $4,0\pm 0,5$ до $3,6\pm 0,5$ спайков/стимул ($88\pm 8\%$ от исходного уровня, $P=0,10$, тест Вилкоксона); повышение частоты стимуляции до 100 Гц существенно не изменяло ситуацию (понижение до $82\pm 8\%$, $P=0,12$, тест Вилкоксона).

Под действием ЭСБЗН с параметрами 6В-50Гц паттерн ответа нейронов СЯТН на раздражение ТМО уменьшался в среднем с $4,6\pm 0,6$ до $2,8\pm 0,6$ спайков/стимул, что составляло $53\pm 10\%$ от исходных значений непосредственно перед стимуляцией ($P=0,002$, тест Вилкоксона, при коррекции Бонферрони $P=0,01$) (рисунок 54). Назначение сета 6В-100Гц сопровождалось идентичным торможением вызванной активности исследуемых клеток – также до $53\pm 10\%$ от исходного уровня ($2,9\pm 0,8$ против $5,0\pm 0,8$ спайков/стимул, $P=0,003$, тест Вилкоксона, при коррекции Бонферрони $P=0,015$). В свою очередь, ЭСБЗН с параметрами 3В-75Гц вызывала снижение средней частоты вызванных стимуляцией ТМО разрядов до $68\pm 8\%$ от уровня

непосредственно перед подачей указанного сета ($3,4 \pm 0,8$ против $4,7 \pm 0,9$ спайков/стимул, $P=0,0009$, тест Вилкоксона, при коррекции Бонферрони $P=0,0045$).

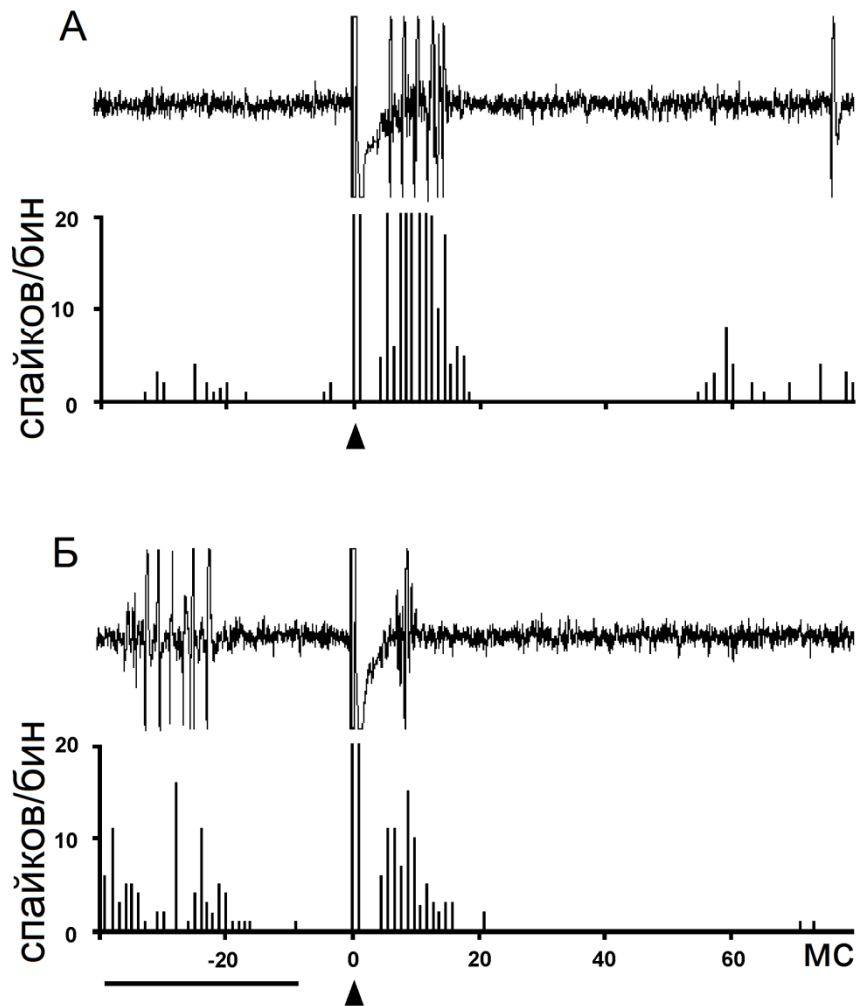


Рисунок 54 – Изменение вызванной электрическим раздражением ТМО активности нейрона СЯТН под действием ЭСБЗН с параметрами 6В-50Гц.

На панели (А) сверху представлен паттерн ответа нейрона СЯТН на одиночное электрораздражение ТМО, внизу – соответствующая гистограмма; на панели (Б) сверху – ответ того же нейрона (правая половина осциллограммы) в момент прекондиционирующей ЭСБЗН (левая половина), внизу – гистограмма, левая часть которой отражает интенсивность ответов на каждый стимул электрораздражения БЗН, а правая часть – частоту вызванных спайков. Гистограммы накоплены по 20 реализациям, по оси абсцисс – время в мс, по оси ординат – частота разрядов в 1 бине, бин=1 мс, горизонтальная черта внизу слева – период стимуляции БЗН, стрелки – момент стимуляции ТМО.

В целом выраженность подавляющего влияния отдельных сетов ЭСБЗН на вызванную стимуляцией ТМО активность нейронов СЯТН значительно различалась ($n=11$, $P=0,001$, $Fr=18,4$, тест Фридмана) (см. рисунок 52, Б). Так, тормозный эффект ЭСБЗН был существенно выше в комбинациях 6В-50Гц и 6В-100Гц по сравнению с 1В-50Гц ($P=0,0049$ и $P=0,0049$, соответственно, тест Вилкоксона, при коррекции Бонферрони $P=0,025$ и $P=0,025$) и 1В-100Гц ($P=0,003$ и $P=0,007$, соответственно, тест Вилкоксона, при коррекции Бонферрони $P=0,015$ и $P=0,035$). В свою очередь, ингибиторное действие сета 3В-75Гц было мощнее по сравнению с 1В-50Гц ($P=0,04$, тест Вилкоксона), хотя достоверность различий не сохранялась после коррекции Бонферрони ($P=0,2$).

Как и в случае с фоновой активностью, ни одна из комбинаций протокола ЭСБЗН не вызывала длительных изменений интенсивности ответов: средняя частота вызванных разрядов через 10 мин после каждого сета существенно не отличалась от её исходных параметров до начала эксперимента ($4,0 \pm 0,5$ спайков/стимул, $n=11$, $p=0,46$, $Fr=3,61$, тест Фридмана).

7.2.4 Обсуждение

В проведенном исследовании было впервые показано, что прекондиционирующая высокочастотная надпороговая ЭСБЗН сопровождается подавлением фоновой активности конвергентных нейронов СЯТН и их ответов на электрораздражение ТМО. Этот угнетающий эффект имел прямо пропорциональную зависимость от значений амплитуды ЭСБЗН и был максимальным при напряжении 6 В, что в целом коррелирует с клиническими данными о большей эффективности надпороговой стимуляции (Slotty P.J. et al., 2015).

Как уже говорилось в предыдущих главах, модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции позволяет детально изучать фармакодинамику препаратов с доказанной клинической эффективностью (Jakubowski M. et al., 2005, 2007; Sokolov A.Y. et al., 2008, 2010; Storer R.J., Goadsby P.J., 2013) и вести поиск новых средств (Akerman S. et al., 2007; Charbit A.R. et al., 2009; Lambert S. et al., 2009; Sokolov A.Y. et al., 2015; Andreou A.P. et al., 2015) для лечения ГБ. Однако, кроме изучения эффектов фармакологических субстанций, данная методика позволяет исследовать механизмы терапевтического действия немедикаментозных способов лечения первичных ГБ (Lyubashina O.A. et al., 2012; Andreou A.P. et al., 2016; Akerman S. et al., 2017). В разделе 7.1 было описано, что выполненная в постоянном режиме ВНС модулирует нейрональную активность в СЯТН, оказывая преимущественно угнетающее влияние на частоту вызванных стимуляцией ТМО и спонтанных разрядов клеток этого образования; эти данные помогают в понимании нейрофизиологических механизмов реализации терапевтического потенциала ВНС в клинической практике при лечении цефалгий.

Настоящее исследование выявило схожие, хотя и гораздо более выраженные и монополярные изменения частоты фоновых и вызванных спайков под действием ЭСБЗН. Это позволяет говорить о возможной сопоставимости ЭСБЗН и ВНС как методов лечения ГБ в плане наличия общего механизма действия, но требует своего объяснения с нейрофизиологической точки зрения.

Известно, что каудальная порция СЯТН (trigeminal nucleus caudalis, TNC) простирается до уровня С2-С3, формируя обширную зону перекрытия с ипсилатеральным задним рогом верхних шейных сегментов спинного мозга, т.е. в интервале от С1 до С3 серое вещество TNC является смежным с серым веществом спинального заднего рога, что определяет морфологическую и функциональную общность этих структур и позволяет расценивать их как единое нейроанатомическое образование, получившее название «тригемино-цервикальный комплекс» (ТЦК) (Bartsch T., Goadsby P.J., 2002; 2003a; 2003b; Storer R.J. et al., 2003; Schurks M., Diener H.C., 2008; Goadsby P.J. et al., 2009). Разумно предположить, что возможность влияния ЭСБЗН на активность тригемино-вазкулярных нейронов ТЦК предопределяется конвергенцией афферентов тройничного и большого затылочного нервов на указанных клетках (Bartsch T., Goadsby P.J., 2002; 2003a; Bartsch T., 2005).

Именно конвергенция менингеальных и соматических (цервикальных) ноцицептивных потоков на нейронах ТЦК объясняет причину, по которой боль в шее может являться как триггером цефалгической атаки, так и её возможным осложнением или сопутствующим состоянием (Bogduk N., 2001; Bartsch T., 2005; Goadsby P.J., 2005; Schurks M., Diener H.C., 2008; Watson D.H., Drummond P.D., 2012; Ashina S. et al., 2015). Нередко определяемые у больных с мигренью, ГБН и кластерной цефалгией так называемые миофасциальные триггерные точки в шейно-затылочной области, механическая стимуляция которых может спровоцировать приступ основного заболевания, а инфильтрация местными анестетиками предотвратить его или купировать, также могут служить доказательством существования сомато-менингеальной конвергенции, равно как и успешное использование ботулотоксина в превентивном лечении первичных головных болей (Mauskop A., 2004; Calandre E.P. et al., 2006, 2008; Garcia-Leiva J.M., et al., 2007; Alonso-Blanco C. et al., 2012; Robertson C.E., Garza I., 2012).

Известно, что у здоровых добровольцев ноцицептивное раздражение БЗН сопровождалось появлением ипсилатеральной ГБ (Piovesan E.J. et al., 2001, 2003). У крыс ЭСБЗН или химическое раздражение его кожно-мышечных рецептивных полей не только приводило к росту частоты разрядов нейронов ТЦК или накоплению в них c-fos протеинов, но и существенно повышало их возбудимость при активации менингеальных входов (Bartsch T., Goadsby P.J., 2002; Le Doare K. et al., 2006; Panfil C. et al., 2006). В свою очередь, химическое раздражение ТМО достоверно облегчает ответы нейронов ТЦК при ЭСБЗН или ноцицептивном

механическом воздействии на глубокие мышцы шеи (Bartsch T., Goadsby P.J., 2003). Эти результаты подтверждают наличие анатомической базы для развития цервикогенных цефалгий (Bogduk N., 2001; Chou C.H., Lenrow D.A., 2002; Biondi D.M., 2005), ГБН (Ashina M. et al., 2003, 2005; Fernandez-de-las-Penas C. et al. 2008; Watson D.H., Drummond P.D., 2012), а также для возможного распространения ГБ при мигрени на затылочную и шейную области (Goadsby P.J., 2005) и свидетельствуют о важной роли тригемино-цервикальной конвергенции в патогенезе первичных ГБ.

В свете сказанного выше представляется вполне оправданным и логичным, что в клинической практике блокада БЗН местными анестетиками и глюкокортикоидами (Ambrosini A. et al., 2005; Ashkenazi A., Levin M., 2007; Saracco M.G. et al., 2010) успешно используется для лечения рефрактерных к фармакотерапии КГБ и мигрени. Однако и «противоположные» блокаде процедуры, которые, по сути, должны спровоцировать атаку ГБ, также могут быть эффективны при цефалгиях как для купирования приступа, так и в качестве превентивной меры. К ним относятся не только электрическая стимуляция БЗН (Lambro G. et al. 2014; Tavanaierpour D., Levy R.M. 2014; Dodick D. et al. 2015), но даже массаж шейно-затылочной области (Piovesan E.J. et al., 2007).

С целью объяснения такой двойственной ситуации высказывается предположение, что тригемино-цервикальные конвергентные механизмы могут быть как ингибиторными (с вовлечением системы «диффузного ноцицептивного ингибиторного контроля» – DNIC), так и возбуждающими и приводить, соответственно, либо к угнетению, либо к индукции или потенцированию боли. Причем тип конвергенции зависит не столько от интенсивности стимула, сколько от исходного состояния пациента и его ноцицептивного статуса. Например, у пациентов с мигренью во время приступа ЭСБЗН может облегчить боль, а в межприступный период, наоборот, индуцировать атаку заболевания (Piovesan E.J. et al., 2007).

В проведенной серии опытов был выявлен только тормозный тип тригемино-цервикального взаимодействия. Для сравнения, в известной работе Bartsch & Goadsby (2002), 8 из 20 нейронов стали более чувствительными к электрической стимуляции ТМО после ЭСБЗН, хотя авторы и указывают на то, что 4 клетки продемонстрировали преходящее понижение возбудимости в течение первых 10 мин после ЭСБЗН. Как можно объяснить такое противоречие? По всей видимости, принципиальная разница в эффектах ЭСБЗН связана с выбранными параметрами тока и протоколом её назначения. Так, в указанной выше работе авторы применяли однократную непрерывную ЭСБЗН с параметрами 0,5Hz, 2 ms, 5-30V длительностью от 20 с до 5 мин, в то время как в настоящем исследовании использовались ультракороткие (250 мс) повторные (20 триалов) предъявления высокочастотной (50-100 Гц) стимуляции надпороговой интенсивности (1-6 В) с длительностью импульса 400 мкс. Кроме

этого, было продемонстрировано, что ЭСБЗН в выбранном дизайне эффективно подавляет и фоновую нейрональную активность, что в совокупности с торможением ответов свидетельствует об угнетении общей возбудимости нейронов ТЦК.

Поскольку все отобранные нейроны отвечали как на ЭСБЗН, так и на дуральное раздражение, вполне возможно, что их предварительное высокочастотное БЗН-индуцированное прекондиционирование, предшествующее каждому из 20 последовательных предъявлений одиночного электрического стимула ТМО, могло приводить к истощению реактивного ресурса и повышению порогов чувствительности этих клеток к любым входящим стимулам. В результате происходило подавление как вызванной, так и фоновой нейрональных активностей. Однако та же ЭСБЗН, только с другими параметрами и протоколом назначения, приводила к развитию сенситизации, что проявлялось в стойком повышении нейрональной возбудимости (Bartsch T., Goadsby P.J., 2002). Таким образом, один и тот же вид раздражения может вызывать противоположные изменения в активности нейронов, что зависит от его настроек и режима использования.

Нельзя исключить, что продолжительное использование высокочастотной ЭСБЗН с оптимальными параметрами интенсивности раздражения в клинической практике у пациентов с цефалгиями в конечном счете может приводить к развитию у них габитуации в нейронах ТЦК. Здесь уместно будет отметить, что оба процесса – и габитуация, и сенситизация – могут развиваться в системе тройничного нерва (Condes-Lara M. et al., 1981; Goadsby P.J., 2005; Serrao M. et al., 2010), а нарушение их соотношения, или, говоря проще, относительный дефицит габитуации, имеет огромное значение в патогенезе и хронизации цефалгий (Perrotta A. et al., 2008; Coppola G. et al., 2013; Kalita J. et al., 2013). Интересно, что у пациентов с тяжелой кожной аллодинией терапевтическая эффективность чрезкожной затылочной ЭСБЗН существенно снижена, т.е. чем выше и устойчивее уровень сенситизации нейронов ТЦК, тем сложнее редуцировать их возбудимость с помощью окципитальной нейростимуляции (Bono F. et al., 2015).

Несомненно, что, кроме спекуляций на тему габитуации, ЭСБЗН-индуцированное подавление нейрональной активности в ТЦК также может быть объяснено вовлечением центральных и периферических механизмов (Bartsch T., Goadsby P.J., 2011). Известно, что нейроны ТЦК широко проецируются в ряд супраспинальных образований, включая стволовые структуры эндогенной антиноцицептивной системы (Nosedo R. et al., 2008; Liu Y. et al., 2009; Edvinsson L., 2011), которые в свою очередь оказывают нисходящее модулирующее влияние на сегментарное проведение тригемино-васкулярного болевого потока (Schurks M., Diener H.C., 2008; Goadsby P.J. et al., 2009; Abdallah K. et al., 2013). Поэтому нельзя исключить, что ЭСБЗН-индуцированная реакция нейронов ТЦК способствует повышению активности

субкортикальных «боль-модулирующих» центров, что будет сопровождаться угнетением менингеальных входов в ядро (Bartsch T., 2005); вопрос лишь в том, сколько потребуется для этого времени.

Есть мнение, что ЭСБЗН оказывает свое антицефалгическое действие через медленные нейромодуляторные процессы на уровне верхних отделов ствола мозга или диэнцефалических структур (Magis D. et al., 2007). Так, по данным позитронно-эмиссионной томографии ЭСБЗН сопровождалась нормализацией метаболизма и изменением кровотока в различных супрасегментарных областях «болевого матрикса» у пациентов с кластерной цефалгией (Magis D. et al., 2011) и хронической мигренью (Matharu M.S. et al., 2004) соответственно, однако по наблюдениям авторов для клинического улучшения требовался по меньшей мере месяц, а в проведенных экспериментах эффект ЭСБЗН проявлялся практически моментально.

В свете сказанного теория воротного контроля (Melzack R., Wall P.D., 1965), предполагающая наличие обратной связи между активностью чувствительных нервных волокон большого диаметра и объемом ноцицептивного трафика на сегментарном уровне, кажется более применимой и логичной в плане объяснения полученных результатов (Schwedt T.J., 2009; Lambrou G., Matharu M.S., 2012). Согласно этой теории электростимуляция толстых А-бета волокон БЗН может сопровождаться подавлением ноцицептивного входа по тонким А-дельта проводникам тройничного нерва, что будет приводить к угнетению ответов клеток ТЦК. Это взаимодействие может осуществляться непосредственно в самом ТЦК, например, за счет повышения активности тормозных ГАМК/глицин-интеронейронов с последующим пре- и/или постсинаптическим ингибированием передачи ноцицептивного сигнала в первом синапсе тройничного пути (Соколов А.Ю., 2014). К сожалению, подтвердить или опровергнуть эту гипотезу не представляется возможным, т.к. латентный период А-бета-ответа нейрона ТЦК на ЭСБЗН настолько мал, что скрадывается артефактом электрораздражения.

В 2011 году Magis D. et al. со ссылкой на Bartsch T., Goadsby P.J. (2003) and Le Doaré K. et al. (2006) писали: *«It was speculated that ONS might exert its action by decreasing excitability of second order nociceptors in trigeminal nucleus caudalis on which converge cervical., somatic trigeminal and visceral trigeminovascular afferents»*. Итоги проведенной экспериментальной серии подтверждают это предположение, и теперь можно с определенной уверенностью говорить о том, что антицефалгическое действие ЭСБЗН может быть связано с подавлением ноцицептивного процессинга на уровне ТЦК. Вышедшая в апреле 2017 г. в журнале «Neurosurgery» статья приводит данные исследования зарубежных коллег, которое можно считать логическим продолжением тренда изучения влияния ЭСБЗН на активность клеток тригемино-таламического пути (Walling I. et al., 2017). Авторы показали, что у предварительно сенситизированных крыс (хроническая инфузия провоспалительных медиаторов через

эпидуральный катетер) ЭСБЗН угнетала ответы нейронов ВЗМЯ таламуса на механическую стимуляцию кожи морды и передних конечностей, т.е. выявили уже на супрасегментарном уровне эффект ЭСБЗН, аналогичный полученному ранее в нашей лаборатории.

Результаты описанной в разделе серии опытов опубликованы и доступны по ссылке: Lyubashina O.A., Panteleev S.S., Sokolov A.Y.. Inhibitory effect of high-frequency greater occipital nerve electrical stimulation on trigeminovascular nociceptive processing in rats // J. Neural. Transm. (Vienna). 2017 Feb;124(2):171-183.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мигрень – это хроническое неврологическое заболевание, в классическом представлении проявляющееся приступами односторонней пульсирующей ГБ разной частоты и интенсивности, которая усиливается при физической нагрузке и нередко сопровождается различными вегетативными (тошнота, рвота), психическими (депрессия, раздражительность, тревога) и сенсорными (осмо-, фото- и фонофобия, аллодиния и гипералгезия) нарушениями. Наряду с ГБ напряжения (ГБН) и тригеминальными автономными цефалгиями (ТАЦ) мигрень относится к первичным ГБ, т.е. выступает как идиопатическое расстройство (IHS, 2013). Мигрень существенно ухудшает качество жизни, отягощает течение коморбидных состояний (эпилепсия, депрессия, панические атаки, астма, болевые синдромы другой локализации и т.д.), является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) и нередко трансформируется в хроническую ежедневную ГБ (Keezer M.R. et al., 2015; Voigt A.W. et al., 2016; Scher A.I. et al., 2017; Zhang Y. et al., 2017).

Мигрень представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему. По усредненным данным, в развитых странах этой цефалгией страдает не менее 10% популяции, причем указанная цифра продолжает расти (Younger D.S., 2016). Заболевание поражает наиболее трудоспособные слои населения (большая часть больных находится в возрасте 25-55 лет), что наносит огромный экономический ущерб (Serrano D. et al., 2013; Smitherman T.A. et al., 2013). Например, в странах Евросоюза связанные с мигренью прямые (стоимость обследования и лечения) и косвенные (снижение эффективности труда и полная нетрудоспособность) совокупные материальные потери составляют по разным оценкам от 50 до 111 млрд евро/год (Linde M. et al., 2012). Ситуация усложняется тем, что, несмотря на достаточно большой выбор терапевтических опций, сохраняется высокая неудовлетворенная потребность в лечении этой нозологии.

Все перечисленные обстоятельства делают изучение мигрени чрезвычайно актуальной задачей и неудивительно, что именно эта цефалгия из числа всех первичных ГБ находится в фокусе внимания ученых и практикующих врачей.

Примерно в середине 80-х гг. прошлого века Майк Москович постулировал так называемую «тригемино-вазкулярную» теорию патогенеза мигрени (Moskowitz M.A., 1990), суть которой заключается в том, что мигрень представляет собой нейрососудистую патологию. Согласно этой гипотезе, в основе формирования цефалгии лежит нарушение взаимодействия между экстра- и интракраниальными сосудами, тройничным нервом и структурами ЦНС, анатомически связанными в функционально единую тригемино-вазкулярную систему (ТВС) и образующими восходящий тригемино-таламо-кортикальный путь, находящийся под нейро-

эндокринным контролем (Nosedá R., Burstein R., 2013; Pietrobon D, Moskowitz M.A., 2013). Мигренозная атака возникает как следствие тригемино-васкулярной активации, происходящей спонтанно или под действием различных экзо- и/или эндогенных факторов (Burstein R., Jakubowski M., 2005) в условиях врожденного или приобретенного дефицита нисходящих антиноцицептивных влияний и приводящей к развитию асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек и перивазальных тканей за счет антидромного высвобождения из периферических окончаний тройничных афферентов различных vasoактивных агентов, например, кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP), пептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза (PACAP), нейрокина А (NKA), монооксида азота (NO), глутамата и субстанции Р (SP) (Lambert G.A., Zagami A.S., 2009; Messlinger K., 2009; Levy D., 2009, 2012; Vecchia D, Pietrobon D., 2012). В условиях менингovasкулита происходит ортодромная стимуляция и сенситизация периваскулярных А-δ и С-волокон тройничного нерва, которые несут ноцицептивную информацию от мозговых и менингеальных сосудов в СЯТН, где осуществляется ее первичная обработка и дальнейшая передача в вышележащие структуры ЦНС. Аксоны нейронов СЯТН формируют восходящие связи с различными субкортикальными областями мозга, прежде всего с таламусом, который служит последней релейной инстанцией в передаче болевого сигнала соматосенсорным зонам коры (Edvinsson L., 2011; Edvinsson L. et al., 2012; Nosedá R., Burstein R., 2013).

В настоящее время тригемино-васкулярная теория постоянно подвергается существенным корректировкам в свете новых клинических и экспериментальных наблюдений. Согласно современным взглядам, **мигрень представляет собой комплексное расстройство головного мозга, ассоциированное с нарушениями сенсорного процессинга в ЦНС** (Goadsby P.J. et al., 2017). В нейробиологии этого заболевания «исполнительная» функция тройничного нерва прямо или опосредованно контролируется стволовыми и корковыми структурами, часто именуемыми «генераторами мигрени» (Schulte L.H., May A., 2017). Дефект этого контроля, осуществляемого посредством различных нейрофизиологических и нейрохимических механизмов, проявляется в манифестации и нередкой хронизации болезни, что может быть генетически детерминировано. Дисфункция «генераторов» может инициироваться различными внешними и внутренними факторами – мигренозными триггерами (Hoffmann J., Resober A., 2017), наличие которых, впрочем, не является обязательным для индукции атаки заболевания.

На сегодняшний день крайне противоречивые мнения сложились относительно роли периферического звена ТВС, в частности, интра- и экстракраниальных сосудов. Так, ставится под сомнение важность, а иногда и само наличие асептического нейрогенного воспаления сосудов и перивазальных участков мозговых оболочек; во всяком случае, если этот процесс и развивается, он едва ли является необходимым с точки зрения развития мигренозного приступа

(Goadsby P.J. et al., 2017). В то же время именно стерильный менингovasкулит, точнее, биологически активные вещества, провоцирующие его развитие, рассматриваются в качестве основных индукторов периферической сенситизации (Levy D., 2012; Burstein R. et al., 2015; Malhotra R., 2016), и такое представление выглядит вполне логичным. Дегрануляция тучных клеток ТМО, участие которых в патогенезе мигрени очевидно, сопровождается высвобождением провоспалительных субстанций (Levy D., 2009; Baun M. et al., 2012; Hendriksen E. et al., 2017). Эффективность НПВС в abortивном лечении и «минипрофилактике» мигрени (Pardutz A., Schoenen J., 2010) косвенно свидетельствует о наличии воспалительного компонента в патофизиологии этого заболевания или как минимум повышает вероятность его существования.

Следующим камнем преткновения в спорах о механизмах формирования мигрени выступает фактология расширения внутри- и внечерепных сосудов (Demarquay G., 2014; Lucas C., 2014). С одной стороны, времена «сосудистой» теории патогенеза мигрени давно прошли, т.е. сейчас почти никто не утверждает, что мигренозная атака инициируется вазодилатацией. Действительно, веских доказательств того, что диаметр артерий головы во время приступа ГБ существенно больше такового в безболевого периоде, пока недостаточно (Jacobs V., Dussor G., 2016). Высказываются предположения, что расширение менингеальных и мозговых сосудов не является обязательным и постоянным звеном патогенеза мигрени, равно как вазоконстрикция не служит необходимым компонентом успешной терапии её приступа. Если церебральная вазодилатация и наблюдается во время атаки мигрени, то она нередко рассматривается всего лишь как эпифеномен активации тригемино – парасимпатического рефлекса (Akerman S. et al., 2017; Goadsby P.J. et al., 2017).

С другой стороны, данные МР-ангиографии, КТ и транскраниальной доплерометрии свидетельствуют о том, что у некоторых – хотя и не у всех – пациентов приступ ГБ сопровождается отчетливым расширением крупных интра- и экстракраниальных артерий и изменением в них скорости кровотока (Shevel E., 2011; Benemei S. et al., 2017; Shayestagul N.A. et al., 2017). Ключевые нейропептиды тригемино-вазкулярной системы – CGRP и PACAP, равно как и монооксид азота, участие которых в формировании мигрени не вызывает сомнений – являются мощными вазодилататорами (González-Hernández A. et al., 2016; Sundrum T., Walker C.S., 2017). Клинически эффективные антимигренозные средства – производные эрготамина, «триптаны» и блокаторы рецепторов CGRP – являются вазоконстрикторами, точнее, способствуют восстановлению тонуса расширенных артерий (Benemei S. et al., 2017) и препятствуют развитию нейрогенной дуральной вазодилатации – валидного маркера активации периферического звена тригемино-вазкулярной системы, использующегося в экспериментальном моделировании мигрени на животных (Akerman S. et al., 2013). Наконец,

РКД, предположительно являющаяся нейрофизиологическим коррелятом мигренозной ауры, сопровождается существенными колебаниями тонуса менингеальных сосудов (Jacobs V., Dussor G., 2016).

Несмотря на конфликтные данные и неопределенность относительно менингovasкулита и вазодилатации, большинство авторов по-прежнему сходятся в том, что именно сосуды мозговых оболочек, включая дуральные синусы, а также крупные церебральные и экстракраниальные артерии являются основным источником боли при мигрени, хотя само понятие «основной источник боли» как правило, не раскрывается. Вероятно, следует понимать, что при всей значимости и первостепенности модулирующих влияний ЦНС, конечным эффекторным звеном патогенеза, реализующим приступ цефалгии, являются краниальные кровеносные сосуды (Noseda R., Burstein R., 2013; Pietrobon D., Moskowitz M.A., 2013; Jacobs V., Dussor G., 2016; Akerman S. et al., 2017; Goadsby P.J. et al., 2017; Benemei S. et al., 2017). Справедливости ради надо добавить, что, кроме артерий и венозных синусов, периферическими «источниками боли» при мигрени могут служить и мозговые оболочки, и наружные ткани черепа, включая надкостницу, перикраниальные мышцы, сухожилия и фасции, а также хрящевые структуры шейного отдела позвоночника (Schueler M. et al., 2014; Zhao J., Levy D., 2014; Zakharov A. et al., 2015; Burstein R. et al., 2017).

По всей видимости, сосуды могут играть значимую роль в патофизиологии мигрени и без изменения своего диаметра и/или проницаемости, т.е. некий периферический нейро-васкулярный конфликт не обязательно должен сопровождаться явными морфологическими изменениями, будь то развитие воспаления или вазодилатация. Предполагается, что клеточные элементы сосудистой стенки способны непосредственно участвовать в инициации и прогрессии мигренозной атаки, способствуя активации тройничных афферентов за счет высвобождения собственных цитокинов (Jacobs V., Dussor G., 2016).

Таким образом, нейрососудистые нарушения вкупе с увеличением ноцицептивного трафика сопровождаются развитием периферической и центральной сенситизации нейрональных звеньев тригемино-таламо-кортикального пути, что клинически будет проявляться характерным болевым синдромом, кожной аллодинией, фото-/фонофобией и сопутствующей вегетативной симптоматикой (Bernstein C., Burstein R., 2012; Levy D., 2012; Noseda R., Burstein R., 2013; Pietrobon D., Moskowitz M.A., 2013; Burstein R. et al., 2015; Akerman S. et al., 2017; Goadsby P.J. et al., 2017).

Одним из способов изучения мигрени является моделирование этого состояния в опытах на животных, при этом подавляющее большинство экспериментальных подходов в большей или меньшей степени основано на текущем понимании патофизиологии мигренозной ГБ. Из всех существующих на сегодняшний день методик, электрофизиологическая модель

тригемино-дуроваскулярной ноцицепции (ТДВН), суть которой заключается во внеклеточной микроэлектродной регистрации фоновой спайковой активности нейронов тригемино-таламо-кортикального пути и их ответов на электростимуляцию ТМО, единодушно признается мировым научным сообществом как наиболее информативный способ исследования релятивных мигрени процессов в экспериментах на животных. Модель позволяет проводить в режиме реального времени мониторинг возбудимости указанных нейронов в условиях разномодальной активации ТВС и объективно оценивать эффекты любых интервенций, будь то введение фармакологического агента или некое иное воздействие. Высокая предикционная валидность модели ТДВН даёт основание с определенной уверенностью транслировать полученные на ней результаты в реальную клиническую практику (Arulmani U. et al., 2006; Bergerot A. et al., 2006; Andreou A.P. et al., 2010; Gupta S., Villalón C.M., 2010; Akerman S. et al., 2013; Romero-Reyes M., Akerman S., 2014; Munro G. et al., 2017).

В проведенном исследовании была впервые продемонстрирована вся палитра возможностей данной методики, использование которой в различных экспериментальных дизайнах позволило укрепить или расширить существующие представления, а в ряде случаев и получить принципиально новые сведения о нейробиологии мигрени, механизмах терапевтического действия антицефалгических препаратов и немедикаментозных способов её лечения, а также выявить новые средства с потенциальной антимигренозной активностью.

Во-первых, модель ТДВН зарекомендовала себя как надежный инструмент изучения деталей патогенеза и тонких нейрофизиологических механизмов формирования ГБ.

Известно, что центральная сенситизация (ЦС) сегментарного уровня, т.е. стойкое повышение возбудимости нейронов чувствительных ядер тройничного комплекса представляется одним из важнейших звеньев нейробиологии мигрени. Предполагается, что именно сенситизация нейронов СЯТН определяет некоторые особенности клинической картины мигрени, например, развитие экстракраниальной тактильной аллодинии и прогрессию боли во времени, а также является патофизиологической основой механизма хронизации цефалгий (Burstein R. et al., 2015; Akerman S. et al., 2017; Goadsby P.J. et al., 2017). Моделирование ЦС в опытах на животных необходимо для максимальной имитации патологического состояния тригемино-васкулярной системы во время мигренозного приступа, что позволяет проводить углубленное изучение нюансов фармакодинамики различных препаратов с известной или предполагаемой антицефалгической активностью.

В эксперименте сенситизация клеток СЯТН может быть вызвана химическим раздражением ТМО. Для этой цели практически идеальным ирритантом с точки зрения моделирования реальных патофизиологических процессов является СПВМ – Смесь ПроВоспалительных Медиаторов (брадикинин, гистамин, серотонин и простагландин E2 в

различных соотношениях при pH 5.5, в англоязычной литературе – «Inflammatory Soup», IS). Основанием для выбора именно этих веществ служит тот факт, что все они могут активировать и сенситизировать соматические и висцеральные ноцицепторы, т.е. являются аллогенами, а при совместном использовании потенцируют эффекты друг друга. Низкое значение pH смеси имитирует кислую среду воспаленной ткани (а понятие о стерильном менинговакулите пока никто не отменял), способствует раздражению полимодальных С-волокон и усиливает сенситизирующее действие на них компонентов СПВМ (Burststein R. et al., 1998; Burststein R., Jakubowski M., 2004; Jakubowski M. et al., 2005, 2007).

В серии экспериментов было показано (параграф 3.1), что кратковременная аппликация СПВМ на поверхность ТМО сопровождается не только длительным увеличением фоновой активности нейронов СЯТН и уменьшением порогов их возбудимости при механической стимуляции кожных рецептивных полей, как ранее уже было продемонстрировано другими авторами (Burststein R. et al., 1998; Jakubowski M. et al., 2005; 2007), но и усилением вызванных электрическим раздражением ТМО ответов указанных клеток, что может служить дополнительным маркером ЦС. Основанием для такого заключения может быть следующее соображение.

Электрическая стимуляция позволяет активировать непосредственно само нервное волокно в обход трансдукционных механизмов (Hoskin K.L., Goadsby P.J., 1998), т.е. она принципиально отличается от механического или химического раздражения по механизму инициации афферентного нервного импульса. Стало быть, сенситизация ноцицепторов, т.е. сенсорных окончаний тройничного нерва, вряд ли будет значимо влиять на её восприятие. Исходя из этих представлений, можно предположить, что ответы нейронов СЯТН на электрическую стимуляцию ТМО будут в первую очередь отражать их внутренние свойства и только во вторую – свойства проводника, т.е. отростков клеток Гассерова ганглия.

Также впервые было продемонстрировано (параграф 3.1), что внутривенное введение кеторолака приводит к угнетению как фоновой, так и вызванной электрическим раздражением ТМО активностей сенситизированных нейронов СЯТН до значений частот их разрядов, сопоставимых с исходным, предшествующим сенситизации, уровнем. Одновременно с этим происходит восстановление порогов чувствительности кожных рецептивных полей к механическим стимулам. Можно сделать заключение о том, что механизм действия кеторолака связан с угнетением гипервозбудимости нейронов СЯТН, следствием чего является торможение ноцицептивного трафика в вышележащие структуры ЦНС и нормализация периферической чувствительности. Кроме этого, положительный результат при назначении в эксперименте клинически эффективного препарата позволяет дополнительно валидизировать выявленный маркер и методику в целом.

Таким образом, в эксперименте ЦС может быть наиболее точно определена путем одновременной оценки фоновой активности нейронов СЯТН, порогов их реагирования на раздражение кожных рецептивных полей и ответов на электростимуляцию ТМО. Эти маркеры чувствительны к фармакологическому вмешательству, способному реверсировать состояние сенситизации, в частности к назначению кеторолака, который используется в клинической практике для купирования ГБ (Taggart E. et al., 2013). Очевидно, что все три критерия сенситизации отражают уровень активности одних и тех же нейронов СЯТН, являясь симптомами изменения их возбудимости. Маркеры дополняют друг друга и в своей сумме формируют наиболее объективную картину процессов эскалации и затухания ЦС. Синхронность изменения признаков ЦС как на этапе индукции и манифестации сенситизации, так и в период ее угнетения кеторолаком, говорит об их взаимосвязи, дублировании друг друга и может свидетельствовать в пользу общего механизма возникновения.

Возможность определения маркеров ЦС в эксперименте с помощью модели ТДВН помогла впервые доказать механизм коморбидности орофациальных и головных болей. Как уже указывалось выше, мигрень, как, впрочем, и ГБН нередко сочетаются с болевыми синдромами других локализаций, в том числе и в челюстно-лицевой области (Weinberg M.A., Gopinathan G., 2009; Conti P.C. et al., 2016; Graff-Radford S.B., Abbott J.J., 2016; Pihut M. et al., 2016). Большинство патологий этого региона сопровождаются появлением разнообразных болевых ощущений, объединяемых общим термином «орофациальная боль» (ОФБ). Взаимосвязь между ОФБ и ГБ имеет сложный характер, что весьма затрудняет её четкое причинно-следственное интерпретирование. Самый простой вариант – отсутствие истинной коморбидности, т.е. сосуществования двух отдельных заболеваний, и мимикрия этих нозологий друг под друга, например, варианты ГБ с нетипичной челюстно-лицевой локализацией (Patel Z.M. et al., 2014; Shephard M.K. et al., 2014; Sharav Y. et al., 2017) или, наоборот, проявление патологии орофациальной области в виде ГБ, хотя бы даже в качестве одного из симптомов (Conti P.C. et al., 2016; Jayawardena A.D.L., Chandra R., 2018). Такая ситуация часто ведет к диагностическим ошибкам и назначению неправильного и, как следствие, неэффективного лечения. Однако длительная персистенция ОФБ может служить триггером первичной ГБ, т.е. причиной, вызывающей возникновение и поддержание стойкой самостоятельной нозологии, которая уже полностью не исчезнет даже после излечения основного заболевания (Graff-Radford S.B., 2007; Graff-Radford S.B., Bassiur J.P., 2014; Graff-Radford S.B., Abbott J.J., 2016); также возможна и обратная ситуация, когда ГБ является фактором риска возникновения ОФБ (Tchivileva I.E. et al., 2017). В этом случае говорят о развитии коморбидного состояния, при котором сочетание ОФБ и ГБ взаимно утяжеляет течение друг друга (Gonçalves D.A. et al., 2010; Pihut M. et al., 2016; Costa Y.M. et al., 2017).

Сравнительно частая коморбидность ОФБ и ГБ теоретически вполне обоснована и спекулятивно объясняется наличием общей иннервации ветвями тройничного нерва интракраниальных структур и костно-мышечных тканей орофациального региона, что обеспечивает схожие патофизиологические механизмы развития обоих болевых синдромов (Benoliel R., Sharav Y., 2010; Romero-Reyes M., Uyanik J.M., 2014; Conti P.C. et al., 2016; Graff-Radford S.B., Abbott J.J., 2016). Поскольку прямых экспериментальных доказательств этого предположения до настоящего времени не было, в проведенном исследовании были симитировано состояние коморбидности ОФБ и ГБ и изучена в условиях конвергенции различных болевых потоков активность нейронов СЯТН, для чего в протоколе одного эксперимента комбинировались две известные модели: ТДВН и орофациальный формалиновый тест, являющийся подходящим методом для моделирования тонической персистирующей боли в челюстно-лицевой области (Raboisson P., Dallel R., 2004; Luccarini P. et al., 2006).

В серии острых опытов было впервые показано (параграф 3.2), что у реагирующих на формалин животных инъекция этого вещества под кожу лицевой поверхности морды сопровождается не только двухфазным увеличением фоновой активности нейронов СЯТН, но и аналогичным усилением их ответов на электрическое раздражение ТМО, причем данные изменения носят схожий по времени возникновения и интенсивности характер. Однако, в отличие от изменений спонтанной активности, значимое усиление нейрональных ответов на дуральную стимуляцию происходило только во вторую фазу формалинового теста, в то время как колебание их значений в первую фазу было сопоставимо с контролем. Иными словами, в условиях персистирующей лицевой боли достоверно облегчается ноцицептивный вход в СЯТН с ТМО, т.е. с интактного рецептивного поля, не подвергшегося воздействию формалина и не являющегося первичным источником боли.

Есть основания полагать, что выявленное увеличение вызванной электростимуляцией ТМО активности нейронов СЯТН во вторую фазу может являться не только следствием тонического ноцицептивного потока из очага формалинового воспаления, поддерживающего гипервозбудимость указанных клеток, но и результатом изменения их собственных физиологических свойств, т.е. развития ЦС. Действительно, поскольку иннервирующие ТМО афферентные волокна не были подвержены в отличие от подкожных ноцицепторов местному воздействию формалина, логично предположить, что усиление вызванных электростимуляцией ТМО ответов обусловлено изменением состояния непосредственно центральных нейронов СЯТН. Причем достоверные по сравнению с контролем различия нейрональных реакций на электростимуляцию ТМО в группе реагирующих на формалин крыс развивались только к 30-й минуте эксперимента, что является минимально достаточным временем для индукции ЦС (Burstein R., Jakubowski M., 2004). Кроме этого, гиперреактивность нейронов СЯТН

регистрировалась в течение почти 2 часов после начала второй фазы теста, т.е. это состояние было стойким во времени, что весьма характерно для феномена ЦС. В то же время известно, что длительность поведенческих реакций во второй фазе орофациального формалинового теста, как правило, не превышает 30-35 мин, что может свидетельствовать о прекращении к этому времени действия формалина и затихании болевой импульсации с периферии (Okamoto K. et al., 2007; Lu X. et al., 2009; Caruano A. et al., 2010).

Таким образом, с помощью модели ТДВН удалось доказать (параграф 3.2), что персистенция болевого очага в фациальной области способствует выраженному увеличению краниоваскулярного ноцицептивного трафика на сегментарном уровне, по-видимому, за счет развития сенситизации конвергентных нейронов СЯТН, активация которых рассматривается как важнейшая составляющая нейробиологии ГБ. Стоит заметить, что вывод о развитии ЦС делается на основании выявления одного из нейрофизиологических маркеров этого состояния, а именно усиления нейрональных ответов на электростимуляцию ТМО, валидность которого была доказана в серии опытов с СПВМ. Полученные результаты вносят вклад в понимание патофизиологических процессов, способствующих развитию коморбидности ОФБ и ГБ.

Подводя итог первой части исследования, можно сделать обобщающее заключение о том, что индуктором центральных функциональных нейропластических изменений, происходящих в СЯТН, могут выступать периферические события воспалительного характера, причем как интра-, так и экстракраниальной локализации. Эти наблюдения, с одной стороны, согласуются с ныне непопулярной идеей периферического происхождения мигрени (Burstein R. et al., 2017), с другой – не противоречат гипотезе о том, что указанная цефалгия представляет собой первичную дисфункцию ЦНС (Goadsby P.J. et al., 2017), поскольку и формирование стерильного менинговаскулита, и образование миофасциальных триггерных точек в наружных тканях головы могут быть вторичными процессами, способствующими, в свою очередь, потенцированию ГБ за счет инициации и поддержания ЦС. Полученные результаты подчеркивают важность ЦС сегментарного уровня, развитие которой не только во многом определяет клинику мигрени, но и является патофизиологическим базисом коморбидности различных краниофациальных болевых синдромов, включая ГБ, прозопалгии, одонталгии, боли при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава или патологии ЛОР-органов.

Во-вторых, нами были продемонстрированы возможности модели ТДВН как способа изучения фармакодинамики (нейрофизиологических механизмов действия) антимигренозных препаратов с доказанной клинической эффективностью.

Известно, что вентральное заднемедиальное ядро (ВЗМЯ) таламуса, содержащее тригемино-васкулярные нейроны 3-го порядка, является основной таламической структурой,

получающей проекции клеток СЯТН (Edvinsson L., 2011; Nosedo R. et al., 2011). Таламус осуществляет не только модуляцию и последующую трансляцию болевой информации в другие субкортикальные образования и кору; благодаря своим внутренним межъядерным связям, зрительный бугор участвует в формировании ассоциированных симптомов ГБ, таких как фото- и фонофобии, нарушения вкуса и обоняния, экстрацефалические тактильная и температурная аллодинии. Данные позитронно-эмиссионной или магнитно-резонансной томографии, полученные у пациентов во время приступов ГБ, подтверждают непосредственное участие этого образования в патогенезе мигрени (Afridi S.K., Goadsby P.J., 2006; Borsook D. et al., 2006; Burstein R. et al., 2010; Nosedo R., Burstein R., 2013; Goadsby P.J. et al., 2017).

ВЗМЯ нередко рассматривается как одна из мишеней терапевтического действия различных антимигренозных лекарственных средств, причем как превентивного, так и abortивного рядов. Действительно, в серии нейрофизиологических экспериментов было показано, что спайковая активность таламо-кортикальных нейронов ВЗМЯ угнетается пропранололом и атенололом (Shields K.G., Goadsby P.J., 2005), наратриптаном (Shields K.G., Goadsby P.J., 2006), топираматом (Andreou A.P., Goadsby P.J., 2011) и олцегепантом (Summ O. et al., 2010) при их местном (микроионофорез в ядро) и/или внутривенном введении. Это свидетельствует о том, что одним из компонентов фармакодинамики указанных препаратов при лечении мигрени является торможение проведения ноцицептивной информации по тригемино-таламо-кортикальному пути на уровне таламических ядер.

В проведенных нами сериях опытов было изучено влияние на фоновую активность нейронов ВЗМЯ и их ответов на электростимуляцию ТМО двух известных препаратов: вальпроевой кислоты и метамизола (глава 4). Вальпроевая кислота – высокоэффективный и хорошо изученный ГАМК-ергический антиконвульсант с богатым опытом успешного клинического применения как для профилактики (Bidabadi E., Mashouf M., 2010; D'Amico D., 2010; Lovell B.V., Marmura M.J., 2010), так и для купирования (Leniger T. et al., 2005; Shahien R. et al., 2011; Karimi N. et al., 2017) мигренозного приступа. В разные годы разными авторами было показано, что механизм антицефалгического действия вальпроата складывается из нескольких составляющих. Так, у пациентов с мигренью препарат уменьшал кортикальную возбудимость (Bowyer S.M. et al., 2005; Palermo A. et al., 2009), а при хроническом назначении блокировал NO-зависимую дилатацию средней мозговой артерии (Tvedskov J.F. et al., 2004). В экспериментах на животных вальпроат подавлял развитие РКД и связанных с ней изменений церебрального кровотока (Ayata C. et al., 2006; Bogdanov V.B. et al., 2011), увеличивал тонус и уменьшал проницаемость менингеальных сосудов (Lee W.S. et al., 1995; Cutrer F.M. et al., 1997), а также тормозил проведение ноцицептивной информации от мозговых оболочек на уровне СЯТН, уменьшая спайковую и метаболическую активность нейронов этого образования (Cutrer

F.M. et al., 1995; Соколов А.Ю., 2007; Akerman S., Romero-Reyes M., 2017). Изучались эффекты вальпроевой кислоты и на уровне таламуса; было продемонстрировано, что при микроионофоретическом введении в ВЗМЯ антиконвульсант ингибирует ответы нейронов этого образования на электрическую стимуляцию верхнего сагиттального синуса и интраталамический микроионофорез глутамата (Andreou A. et al., 2010). При этом сами авторы исследования признают, что методика ионофореза имеет ряд недостатков, не позволяющих в полной мере оценить эффект препарата, в частности, ионофорез не имитирует реальную клиническую ситуацию, связанную с парентеральным назначением лекарственного средства, т.е. вопрос о влиянии вальпроата на активность нейронов ВЗМЯ при его системном назначении оставался открытым.

В свою очередь, ненаркотический анальгетик метамизол широко используется для лечения болевых синдромов различной локализации, в частности, цефалгий. Результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности этого препарата при его пероральном и внутривенном назначении для купирования атаки мигрени (Bigal M.E. et al., 2002b; Tulunay F.C. et al., 2004) и ГБН (Bigal M.E. et al., 2002a). Показано, что метамизол сокращает продолжительность ауры при мигрени, не уступая в этом действии хлорпромазину и сульфату магния (Bigal M.E. et al., 2002c). Есть данные, что по своей антицефалгической активности метамизол в эквивалентных дозах сопоставим с парацетамолом (Lujan M. et al., 1992; Quesada-Vázquez A.J. et al., 2009) и превосходит ацетилсалициловую кислоту (Martínez-Martín P. et al., 2001). Однако, несмотря на доказанную клиническую эффективность метамизола как средства купирования цефалгий, точный механизм его терапевтического действия непосредственно при этих нозологиях неясен.

В проведенном исследовании было впервые показано (глава 4), что внутривенное введение вальпроата и метамизола сопровождается дозозависимым угнетением фоновой и вызванной электрораздражением ТМО спайковых активностей нейронов ВЗМЯ. Очевидно, что это будет приводить к нарушению передачи в кору ноцицептивного потока, возникающего при тригемино-васкулярной активации – ключевого процесса, лежащего в основе патогенеза мигрени.

Мы впервые продемонстрировали, что вальпроат, во-первых, угнетает не только вызванные электростимуляцией ТМО ответы, но и фоновую активность нейронов ВЗМЯ, и, во-вторых, оказывает это действие при его системном назначении и в условиях небарбитуровой общей анестезии (параграф 4.1). Была показана быстрота развития, дозозависимость и относительно небольшая продолжительность – в пределах 30 мин при болюсном назначении – тормозного эффекта вальпроата, для поддержания которого были необходимы его повторные инфузии. Следует особо отметить, что внутривенный способ введения препарата используется в

клинической практике (Stillman M.J. et al., 2004; Leniger T. et al., 2005; Shahien R. et al., 2011), что максимально приближает условия проведения опытов к реальной ситуации.

В серии острых экспериментов было впервые показано, что метамизол при внутривенном введении может оказывать схожий с действием вальпроевой кислоты эффект (параграф 4.2). Так, после назначения препарата, более половины нейронов основной группы, параллельно с выраженным и стабильным угнетением частоты фоновых разрядов, демонстрировали дозозависимое подавление вызванной электрической стимуляцией ТМО спайковой активности, формируя своего рода «метамизол-чувствительную» популяцию. Поэтому можно с уверенностью утверждать, что результатом действия метамизола является уменьшение общей – как базовой, так и индуцированной – возбудимости нейронов ВЗМЯ. Вместе с тем было выявлено, что не все нейроны одинаково реагируют на метамизол. Так, около 40% исследованных клеток не изменяли интенсивность своего ответа на дуральную электростимуляцию, формируя «метамизол-нечувствительную» популяцию; частота их спонтанных разрядов также оставалась стабильной после введения препарата и была сопоставима с контролем и исходными показателями на протяжении всего эксперимента. При этом нейроны двух выявленных популяций не отличались друг от друга ни по нейрофизиологическим свойствам, ни по особенностям анатомической локализации в ядре, ни по исходным значениям спайковой активности до назначения препарата, образуя исходно однородную группу; это позволяет делать предположение о том, что нечувствительность к метамизолу была обусловлена некими внутренними причинами, т.е. индивидуальными особенностями метаболизма отдельных исследуемых клеток. Существование «метамизол-индифферентных» нейронов вполне согласуется с умеренной анальгетической активностью препарата в реальной клинической практике и в некоторой мере объясняет определенную избирательность его терапевтического действия среди пациентов с первичными ГБ.

Таким образом, во второй части работы удалось доказать, что общим нейрофизиологическим свойством вальпроевой кислоты и метамизола является способность подавления активности таламических тригемино-вазкулярных нейронов 3-го порядка. Указанная способность, сопровождающаяся торможением ноцицептивного трафика на уровне таламуса, может быть одним из компонентов механизма антицефалгического действия этих препаратов. В совокупности с ранее полученными данными (Vazquez E. et al., 2005; Соколов А.Ю., 2007; Nozadze I. et al., 2009; Andreou A. et al., 2010), результаты настоящего исследования способствуют формированию целостной картины их фармакодинамики в пределах тригемино-таламического пути. Кроме этого, выявленное на модели ТДВН угнетение возбудимости тригемино-вазкулярных клеток, вызванное некой фармакологической или нелекарственной интервенцией, допустимо рассматривать в качестве

вероятного маркера антимигренозной активности исследуемого вмешательства, что должно учитываться при проведении доклинических изысканий в области лечения мигрени.

В-третьих, модель ТДВН может использоваться как инструмент скрининга (доклинического исследования) препаратов с потенциальной антицефалгической активностью.

Одним из способов оптимизации фармакотерапии мигрени является создание комбинированных препаратов, представляющих собой фиксированное сочетание уже известных и апробированных лекарственных веществ различных фармакологических классов, способных усиливать действие друг друга (Krymchantowski A.V., 2004, 2006). Наиболее распространенный вариант комбинирования заключается в смешении различных средств с неспецифическими в отношении мигрени механизмами действия, что позволяет, помимо всего прочего, расширить перечень показаний к назначению получаемых препаратов; к числу подобных микстур относятся, например, зарегистрированные в России «Пенталгин», «Цитрамон», «Каффетин», «Солпадеин» и т.д. (Di Monda V. et al., 2003; Mett A., Tfelt-Hansen P., 2008; Anneken K. et al., 2010).

Несмотря на существование неопределенно большого количества комбинированных лекарств, использующихся для лечения различных – включая цефалгии – болевых синдромов, их перечень продолжает пополняться. Так, около 10 лет назад появился новый препарат, представляющий собой фиксированную комбинацию 2,4-дихлорбензоата калия, карбамазепина и кофеина (ДХБККК). В серии скрининговых тестов на животных было показано, что ДХБККК обладает обезболивающей, противовоспалительной, жаропонижающей, противосудорожной и антиоксидантной активностями (Звягинцева Т.В. и др., 2007; Сыровая А.О., 2009а,б,в; 2011). Большинство из этих эффектов являются полезными с точки зрения терапии ГБ различной этиологии, при этом каждый из входящих в комбинацию компонентов имеет определенный антицефалгический потенциал. На основании первичного представления о свойствах ДХБККК были основания полагать, что эта комбинация окажется эффективным средством купирования приступа ГБ, в частности мигрени. Поэтому для предварительного позиционирования препарата именно как антимигренозного средства мы провели его доклиническое изучение на специфической модели цефалгий (параграф 5.1).

В проведенной экспериментальной серии было выявлено, что ДХБККК обладает прямым дозозависимым угнетающим влиянием на возбудимость нейронов СЯТН. Ранее другими авторами было доказано, что клинически эффективные антимигренозные препараты различных фармакологических групп, например, триптаны (Goadsby P.J., Knight Y., 1997), НПВС (Jakubowski M. et al., 2005, 2007), ГАМК-миметики (Соколов А.Ю., 2007), CGRP-антагонисты (Storer R.J. et al., 2004) и ряд средств превентивного действия (Akerman S., Romero-Reyes M.,

2017) при разных способах введения достоверно подавляют спайковую активность клеток СЯТН, что является одним из ключевых аспектов их фармакодинамики. Поэтому совершенно справедливо утверждать, что если некое вещество оказывает ингибирующее действие на нейрональную активность в СЯТН, то оно обладает потенциальными антицефалгическими свойствами и может быть рекомендовано к изучению в когорте соответствующих пациентов (Andreou A.P. et al., 2010; Akerman S. et al., 2013; Akerman S., Romero-Reyes M., 2013). Таким образом, полученные нами данные позволяют теоретически расценивать ДХБККК как средство для лечения ГБ, но для подтверждения этого предположения и оценки реальной эффективности препарата необходимо проведение клинических исследований ДХБККК и дальнейшее изучение его фармакодинамики на альтернативных моделях цефалгий.

Идея трансляции экспериментальных данных в реальную клиническую практику была успешно воплощена при изучении еще одного комбинированного средства: декстрометорфан+хинидин (ДМХ), причем его включение в наш проект основывалось на совершенно иных соображениях, нежели выбор ДХБККК (параграф 5.2, глава 6). Известно, что, помимо прицельного синтеза препаратов с принципиально новой фармакодинамикой, что является чрезвычайно затратной и трудоемкой задачей, или создания фиксированных комбинаций уже известных анальгетиков и адьювантов, как в случае с ДХБККК, альтернативным способом расширения и улучшения имеющегося арсенала антицефалгических средств может быть обоснованный поиск фармакологических агентов среди препаратов, разрешенных к клиническому применению по иным, т.е. не связанным с ГБ, показаниям, но имеющим в этом плане определенный потенциал (Halker R.V. et al., 2016; Gonçalves A.L. et al., 2016; Moutal A. et al., 2016; Thompson D.F., Saluja H.S., 2017; Pomeroy J.L. et al., 2017).

На основании ряда экспериментально-клинических данных, к числу таких лекарственных средств можно было отнести ДМХ, одобренный в США и Европе под брендом «Nuedexta» для лечения псевдобульбарного аффекта (ПБА), в том числе при рассеянном склерозе (РС) (Cruz M.P., 2013; Patatian E., Casselman J., 2014). Действительно, поскольку мигрень нередко выступает в качестве сопутствующего РС заболевания, эффективность ДМХ в лечении одного из клинических проявлений РС может рассматриваться в качестве предиктора его антицефалгической активности. Кроме этого, оба компонента комбинации демонстрируют ряд фармакологических качеств, например, свойства NMDA-антагониста и блокатора некоторых катионных каналов, равно как и анальгетическую и антидепрессивную активности (McCartney S.J. et al., 2004; Siu A., Drachtman R., 2007; Lauterbach E.C., 2011, 2012), наличие которых позволяло рассматривать ДМХ как вероятное антимигренозное средство.

В «экспериментальной» части проекта по исследованию ДМХ кумулятивное внутривенное введение его раствора крысам сопровождалось подавлением фоновой активности

нейронов СЯТН, а также угнетением их ответов на электростимуляцию ТМО (параграф 5.2). Эти изменения развивались уже через 5 мин после первой инфузии препарата и оставались достоверными по сравнению с исходными значениями и данными контроля вплоть до конца опыта. Учитывая высокую предикционную валидность электрофизиологической модели ТДВН (Andreou A.P. et al., 2010; Akerman S. et al., 2013), полученные данные позволили предположить наличие у ДМХ антицефалгических свойств и рассматривать его как возможное средство-кандидат для лечения мигрени, что и послужило основанием для проведения пилотного клинического исследования.

У пациентов с осложненным ПБА РС и коморбидной мигренью прием ДМХ сопровождался существенным улучшением клинической картины мигрени: частота приступов уменьшилась у 29 участников (до $48,17 \pm 30,72\%$ от исходных показателей), интенсивность приступов – у 28 субъектов (до $58,19 \pm 29,34\%$). Снизилось количество пациентов, отмечавших у себя во время приступа наличие вегетативной симптоматики (с 21 до 5) и/или сенсорных нарушений (с 29 до 14). Препарат хорошо переносился, и на фоне его приема уменьшилось потребление средств превентивного ряда (глава 6).

Таким образом, в нашем экспериментально-клиническом проекте было впервые выявлено, что ДМХ, подавляющий возбудимость нейронов СЯТН в опытах на животных, продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у пациентов с мигренью в пилотном клиническом испытании. Безусловно, проведенное исследование имеет ограничения, не позволяющие делать окончательный вывод об эффективности ДМХ в профилактике мигрени, однако полученные данные являются веским аргументом для продолжения работы в выбранном направлении изучения антицефалгической активности ДМХ.

Селективные антагонисты 5-НТЗ-рецепторов – так называемые «сетроны», используемые для профилактики и устранения тошноты и рвоты (Katzung B.G., Trevor A.J., 2015; Navari R.M., Aapro M., 2016), также могут рассматриваться в качестве вероятных кандидатов на роль антимигренозных средств. В клинической практике сетроны проявляют анальгетический эффект при лечении как болевых синдромов внечерепной локализации (Vergne-Salle P. et al., 2011), так и различных орофациалгий (Christidis N. et al., 2008; Louca S. et al., 2013), а на различных животных моделях внутройничной и тройничной ноцицепции демонстрируют обезболивающую, антиаллодиническую и антигипералгетическую активность (Okamoto K. et al. 2004, 2005, 2006; Nasirinezhad F. et al., 2016). Кроме того, приступы мигрени нередко сопровождаются тошнотой и рвотой (Láinez M.J. et al., 2013), т.е. состояниями, являющимися, по сути, прямым показанием к назначению сетронов, а некоторые эффективные в abortивной терапии мигрени препараты, например, метоклопрамид и пропофол, обладают 5-

НТЗ-литическими свойствами (Schwarzberg M.N., 1994; Barann M. et al., 2000, 2008; Walkembach J. et al., 2005).

Несмотря на то, что в проведенных более четверти века назад 2-х пилотных клинических исследованиях антимигренозной эффективности сетронов были получены оптимистичные результаты (Couturier E.G. et al., 1991; Rowat B.M. et al., 1991), препараты этой группы не используются для лечения мигрени, и одной из причин этому видится явная нехватка данных по их доклиническому изучению на специфических моделях цефалгий. С целью восполнения этого дефицита и одновременной оценки роли 5-НТЗ-рецепторов в тригемино-васкулярной ноцицепции мы провели фундаментально-прикладное исследование гранистерона на модели ТДВН.

В проведенных экспериментах было показано (параграф 5.3), что гранисетрон при в/в введении не оказывает существенного влияния на вызванные дуральной электростимуляцией ответы нейронов СЯТН и ВЗМЯ, равно как и на фоновую спайковую активность клеток СЯТН. При этом препарат оказывал дозозависимый стимулирующий эффект на частоту спонтанных разрядов нейронов ВЗМЯ. Выше уже говорилось, что характерным и значимым компонентом антицефалгической фармакодинамики многих эффективных в клинике антимигренозных препаратов является их способность подавлять вызванные электростимуляцией ТМО ответы и спонтанную активность нейронов СЯТН или ВЗМЯ. На этом основании можно сделать вывод о том, что если некий фармакологический агент не влияет на возбудимость клеток обозначенных структур, то сравнительно высока вероятность того, что он не проявит эффективность в клинической практике (Summ et al., 2011). Следовательно, полученные данные об отсутствии тормозного влияния гранисетрона на тригемино-таламический ноцицептивный трафик не поддерживают идею использования 5-НТЗ-антагонистов в качестве препаратов для лечения мигрени. Кроме этого, можно сделать вывод, что в условиях отсутствия стойкой сенситизации нейронов тригемино-таламо-кортикального пути значение 5-НТЗ-рецепторов в серотонинергическом модулировании ноцицептивной трансмиссии в тригемино-васкулярной системе вряд ли можно назвать существенным.

Таким образом, в третьей части нашей работы были получены принципиально новые данные о нейрофизиологических свойствах трех различных препаратов, два из которых вполне могут претендовать на роль антимигренозных средств. При этом в открытом неконтролируемом клиническом исследовании на малой выборке пациентов с мигренью ДМХ продемонстрировал эффективность в качестве профилактического средства, уменьшающего частоту и интенсивность приступов мигрени. Этот факт, во-первых, лишний раз подчеркивает предикционные свойства модели ТДВН, что позволяет использовать её на этапе доклинического скрининга, и, во-вторых, является предпосылкой для проведения

дополнительных исследований более строгого дизайна. Поскольку гранисетрон не проявил свойств ингибитора возбудимости тригемино-вазкулярных нейронов, едва ли он представляет интерес с точки зрения лечения ГБ. Что же касается ДХБККК, то этот комбинированный препарат может быть рекомендован к клинической апробации у лиц с мигренью.

В-четвертых, модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции может применяться как метод изучения механизмов клинической эффективности нейростимуляции при лечении первичных головных болей.

Лечение первичных ГБ заключается, прежде всего, в назначении различных лекарственных препаратов, способных либо купировать болевой приступ, либо предотвратить его появление. К сожалению, такая стратегия не всегда эффективна, и ей на помощь приходят немедикаментозные способы терапии цефалгий, в частности, различные способы электрической нейромодуляции (Leone M., Cecchini A.P., 2017; Miller S., Matharu M., 2017; Robbins M.S., Lipton R.B., 2017; Puledda F., Goadsby P.J., 2017). При этом внедрение нейромодулирующих методов в клиническую практику заметно опережает понимание механизмов их антицефалгического действия. Поскольку экспериментальных исследований, посвященных этому вопросу, проводится крайне мало (Oshinsky M.L. et al., 2014; Andreou A.P. et al., 2016; Chen S.P. et al., 2016; Akerman S. et al., 2017), на сегодняшний день внятных объяснений терапевтической эффективности электростимуляции при ГБ практически не существует. Именно поэтому мы задались целью изучить с помощью модели ТДВН нейрофизиологический механизм действия при цефалгиях двух наиболее известных методик – электрической стимуляции блуждающего и большого затылочного нервов (глава 7).

Вагусная нейростимуляция (ВНС), реализуемая посредством неинвазивных портативных устройств, одобрена надзорными ведомствами США и Европы для abortивной терапии атак эпизодической кластерной ГБ и мигрени (Goadsby P.J. et al., 2018b; Grazi L. et al., 2018); результаты клинических исследований различного дизайна свидетельствуют об эффективности метода и при профилактике приступов первичных цефалгий (Goadsby P.J. et al., 2014; Kinfe T.M. et al., 2015; Grazi L. et al., 2016; Silberstein S.D. et al., 2016a).

В свою очередь, электрическая стимуляция (ЭС) большого затылочного нерва (БЗН) с точки зрения соотношения эффективности и безопасности вполне может претендовать на роль фаворита среди инвазивных методик антицефалгической периферической электростимуляции (Cadalso R.T. Jr. et al., 2018). ЭСБЗН успешно использовалась в лечении окципитальной невралгии (Sweet J.A. et al., 2015), гемикрании континуа (Pascual J., 2009; Miller S. et al., 2017a), тригеминальных автономных цефалгий (Lambri G. et al., 2014; Miller S. et al., 2017b; Miller S. et al., 2017c; Leone M. et al., 2017), мигрени (Tavanaiepour D., Levy R.M., 2014; Young W.B., 2014; Miller S. et al., 2016; Mekhail N.A. et al., 2017; Rodrigo D. et al.,

2017), медикаментозно-индуцированной ГБ (Serra G., Marchioretto F., 2012), хронической ГБН (Bono F. et al., 2015) и цервикогенной цефалгии (Rodrigo-Royo M.D. et al., 2005; Shin J.H. et al., 2011).

В проведенных нами экспериментах впервые было показано (параграф 7.1), что у крыс непрерывная электростимуляция центрального отрезка блуждающего нерва оказывает преимущественно подавляющее влияние на вызванные электрическим раздражением ТМО ответы конвергентных нейронов СЯТН. Одновременно с этим, большинство исследуемых клеток демонстрировали ВНС-индуцированное снижение фоновой спайковой активности, которое было более длительным по сравнению с редукцией ответов. Наблюдаемый эффект зависел от режима, продолжительности и частоты вагальной стимуляции: прекондиционирующая ВНС с частотой 30 Гц в течение 200 мс однозначно уступала постоянной стимуляции с той же силой тока, но частотой 10 Гц. С учетом того факта, что около трети зарегистрированных клеток демонстрировали во время ВНС усиление спонтанной и вызванной активностей, можно сделать вывод, что её влияние на болевую трансмиссию в тригемино-вазкулярной системе может быть не только угнетающим, но и стимулирующим, что, в целом, совпадает с клиническими наблюдениями (Carius A., Schulze-Bonhage A., 2005; Ben-Menachem E. et al., 2015; Holle-Lee D., Gaul C., 2016; Yuan H., Silberstein S.D., 2017). Тем не менее в поставленных опытах удалось продемонстрировать на модели ГБ главным образом антиноцицептивное действие ВНС, реализуемое через угнетение активности тройничных сенсорных нейронов второго порядка.

Также мы впервые показали (параграф 7.2), что прекондиционирующая высокочастотная надпороговая ЭСБЗН при сопоставимых с используемыми в клинике параметрах тока сопровождается подавлением фоновой активности конвергентных нейронов СЯТН и их ответов на электрораздражение ТМО, причем это угнетающее действие имело прямо пропорциональную зависимость от значений амплитуды ЭСБЗН. По сравнению с эффектами ВНС, изменение частоты спонтанных и вызванных спайков под действием ЭСБЗН носило схожий, хотя и более выраженный и однонаправленный характер; это позволяет говорить о возможной сопоставимости ЭСБЗН и ВНС как методов лечения ГБ в плане наличия общего механизма действия. Очевидно, что возможность влияния ЭСБЗН на активность тригемино-вазкулярных нейронов СЯТН предопределяется конвергенцией афферентов тройничного и большого затылочного нервов на указанных клетках (Bartsch T., Goadsby P.J., 2002; 2003a; Bartsch T., 2005), причем тригемино-цервикальные конвергентные механизмы могут быть как ингибиторными, так и возбуждающими, и приводить, соответственно, либо к угнетению, либо к индукции или потенцированию боли (Piovesan E.J. et al., 2007).

В проведенной серии опытов – вероятно, благодаря оптимально подобранным параметрам тока и протоколу назначения ЭСБЗН – был выявлен только тормозный тип тригемино-цервикального взаимодействия, развитие которого можно объяснить с позиции «теории воротного контроля», предполагающей наличие обратной связи между активностью чувствительных нервных волокон большого диаметра и объемом ноцицептивного трафика на сегментарном уровне (Melzack R., Wall P.D., 1965). Согласно этой теории, электростимуляция толстых А-бета волокон БЗН может сопровождаться подавлением ноцицептивного входа по тонким А-дельта проводникам тройничного нерва, что будет приводить к угнетению ответов клеток СЯТН.

Таким образом, полученные данные позволяют с уверенностью предполагать, что торможение ноцицептивной трансмиссии на уровне СЯТН может быть общим – хотя и не единственным – нейрофизиологическим механизмом реализации терапевтического потенциала периферической нейростимуляции в лечении первичных цефалгий. Учитывая тот факт, что один из ключевых аспектов фармакодинамики антимигренозных препаратов также заключается в снижении возбудимости нейронов СЯТН, напрашивается гипотетический вывод о наличии неких схожих нейробиологических путей развития антицефалгического эффекта лекарственного и физиотерапевтического методов терапии ГБ.

ВЫВОДЫ

1. Аппликация смеси провоспалительных и аллогенных субстанций на поверхность твердой мозговой оболочки приводит к развитию сенситизации нейронов спинального ядра тройничного нерва, нейрофизиологическими маркерами которой являются повышение частоты генерации указанными клетками фоновых спайков, снижение порогов активации их кожных афферентов и усиление ответа на электрическое раздражение твердой мозговой оболочки. Кеторолак при внутривенном введении реверсирует состояние центральной сенситизации, что проявляется в восстановлении исходных – до развития сенситизации – показателей частот спонтанных и вызванных электрораздражением твердой мозговой оболочки разрядов клеток спинального тригеминального ядра, а также нормализацией чувствительности их кожных рецептивных полей.
2. Персистенция вызванного подкожным введением формалина болевого очага в лицевой области способствует существенному усилению тригемино-васкулярного ноцицептивного потока на сегментарном уровне за счет развития сенситизации конвергентных нейронов спинального ядра тройничного нерва, получающих афферентные входы от твердой мозговой оболочки; это раскрывает возможный механизм формирования коморбидности орофациальных и головных болей.
3. Вальпроевая кислота и метамизол при внутривенном введении дозозависимо подавляют фоновую спайковую активность менингеально-чувствительных нейронов вентрального заднемедиального ядра таламуса и их ответы на электрораздражение твердой мозговой оболочки; указанный нейрофизиологический механизм может обеспечивать клиническую эффективность этих препаратов в профилактике и купировании приступов мигрени.
4. Фиксированные комбинации 2,4-дихлорбензоат калия + карбамазепин + кофеин и декстрометорфан + хинидин при внутривенном введении оказывают прямой дозозависимый подавляющий эффект на возбудимость нейронов спинального ядра тройничного нерва, что может рассматриваться в качестве предиктора их клинической эффективности в лечении головных болей.
5. Выявленный в моноцентровом неконтролируемом клиническом исследовании превентивный антицефалгический эффект фиксированной комбинации декстрометорфан + хинидин у пациентов с мигренью на фоне рассеянного склероза позволяет позиционировать препарат как потенциальное средство для профилактики мигрени и является основанием для проведения дальнейших масштабных контролируемых исследований.

6. Фармакологическая блокада 5-НТЗ-рецепторов с помощью гранисетрона не оказывает существенного влияния на фоновую активность менингеально-чувствительных нейронов спинального тройничного ядра и таламуса, а также их ответы на электрическое раздражение твердой мозговой оболочки, что свидетельствует о несущественной роли 5-НТЗ-зависимых механизмов в серотонинергическом модулировании ноцицептивной трансмиссии в тригемино-вазкулярной системе. Эти результаты указывают на потенциальную бесперспективность использования 5-НТЗ-антагонистов в качестве препаратов для лечения мигрени.
7. Электрическая стимуляция блуждающего и большого затылочного нервов сопровождается подавлением возбудимости конвергентных нейронов спинального ядра тройничного нерва, что может лежать в основе проявления антицефалгических свойств указанных способов немедикаментозного лечения головных болей.
8. Угнетение функциональной активности нейронов спинального ядра тройничного нерва и/или вентрального заднемедиального ядра таламуса, получающих ноцицептивную информацию от твердой мозговой оболочки, можно рассматривать в качестве универсального нейрофизиологического механизма реализации терапевтического потенциала фармакологических и физиотерапевтических методов лечения мигрени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТГ	–	адренокортикотропный гормон
БЗН	–	большой затылочный нерв
ВАШ	–	визуальная аналоговая шкала
ВЗМЯ	–	вентральное заднемедиальное ядро таламуса
ВНС	–	вагусная нейростимуляция
ВНЧС	–	височно-нижнечелюстной сустав
ГАМК	–	гамма-аминомасляная кислота
ГБ	–	головная боль
ГБН	–	головная боль напряжения
ДВНЧС	–	дисфункция височно-нижнечелюстного сустава
ДМХ	–	фиксированная комбинация декстрометорфан + хинидин
ДХБККК	–	фиксированная комбинация 2,4-дихлорбензоат калия + карбамазепин + кофеин
ДЯШ	–	дорсальное ядро шва
КГБ	–	кластерная головная боль
МКГБ-3	–	международная классификация головных болей 3-го пересмотра
МФТрТ	–	миофасциальные триггерные точки
нВНС	–	неинвазивная вагусная нейростимуляция
ОФБ	–	орофациальная боль
ПБА	–	псевдобульбарный аффект
РКД	–	распространяющаяся кортикальная депрессия
РС	–	рассеянный склероз
СПВМ	–	смесь провоспалительных медиаторов
СЯТН	–	спинальное ядро тройничного нерва
ТАЦ	–	тригеминальные автономные цефалгии
ТВС	–	тригемино-вазкулярная система
ТДВН	–	тригемино-дуроваскулярная ноцицепция
ТМО	–	твердая мозговая оболочка
ТЦК	–	тригемино-цервикальный комплекс
ТЦСК	–	тригемино-цервико-солитарный комплекс
ХЕГБ	–	хроническая ежедневная головная боль
ХМ	–	хроническая мигрень
ЦОГ	–	циклооксигеназа
ЦС	–	центральная сенситизация

- ЭМТДВН – электрофизиологическая модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции
- ЭСБЗН – электростимуляция большого затылочного нерва
- ЯОТ – ядро одиночного тракта
- 5-НТ – 5-гидрокситриптамин
- CGRP – пептид, связанный с геном кальцитонина
- EMA – Европейское медицинское агентство
- FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
- LC – голубое пятно
- NKA – нейрокинин А
- NMDA – N-метил-D-аспартат
- NO – монооксид азота
- PACAP – активирующий аденилатциклазу гипофизарный полипептид
- PAG – околотоводопроводное серое вещество
- RVM – ростральная вентро-медиальная область продолговатого мозга
- SP – субстанция Р
- SUNCT (Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing)
– кратковременная односторонняя, невралгического типа головная боль с покраснением конъюнктивы глаза и слезотечением, клинический вариант ТАЦ
- VIP – вазоинтестинальный пептид
- vIPAG – вентролатеральная область околотоводопроводного серого вещества

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агальцов, М.В. Информативность холтеровского мониторирования ЭКГ при интраоперационной диагностике тригемино-кардиального рефлекса у больных с вестибулярной шванномой / М.В. Агальцов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2005. – № 39А. – С.3.
2. Амелин, А.В. Эффективность разных антиконвульсантов при ХЕГБ / А.В. Амелин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2007. – Т. 107, №1. – С.16-20.
3. Амелин, А.В. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия: руководство для врачей / А.В. Амелин, Ю.Д. Игнатов, А.А. Скоромец, А.Ю. Соколов. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 256 с.
4. Андреева Н.Г. Структурно-функциональная организация нервной системы / Н.Г. Андреева. – СПб.: Издательство СПбГУ, 2005.
5. Ахмадеева, Л.Р. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения / Л.Р. Ахмадеева [и др.] // РМЖ. – 2016. – № 7. – С. 411-419.
6. Волчков, В.А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии / В.А. Волчков, Ю.Д. Игнатов, В.И. Страшнов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 320 с.
7. Гайворонский И.В. Нормальная анатомия человека / И.В. Гайворонский. – Т. 2. – СПб.: СпецЛит, 2001.
8. Звягинцева, Т.В. Доклиническое изучение специфической активности комбинации производного 2,4-дихлорбензойной кислоты, карбамазепина и кофеина / Т.В. Звягинцева [и др.] // Психофармакология и биологическая наркология. Спец. выпуск. – 2007. – Т.7, Часть 1. – С. 1703.
9. Зенкевич, А.С. Мигрень и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава: механизмы коморбидности / А.С. Зенкевич, Е.Г. Филатова, Н.В. Латышева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – Т. 115, №10. – С. 33-38.
10. Иванов, В.Е. Нейрофизиологические и нейрохимические механизмы действия серотонинергических и адренергических средств при экспериментальной головной боли : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Иванов В.Е. ; СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – СПб., 1998. – 160 с.
11. Камаль, Туфик Эль-Дилати Экспериментальное обоснование использования геля анальбена при воспалительных заболеваниях суставов : дисс. ... канд. фармацевт. наук: 14.00.25 / Камаль Туфик Эль-Дилати. – Старая Купава, 2005. – 130 с.

12. Кобзева, Н.Р. Распространенность мигрени и головных болей напряжения в мире (обзор литературы) / Н.Р. Кобзева, Е.Р. Лебедева, Е. Олесен // Уральский медицинский журнал. – 2016. – №4. – С. 69-75.
13. Левитин, Е.Я. Синтез и биологическая активность производных галогенбензойных кислот и акридинов, созданных на их основе : дисс. ... д-ра фармацевт. наук : 15.00.02. / Левитин Евгений Яковлевич. – М., 2004. – 368 с.
14. Мамчур, В.И. Соотношение риск/польза по показателям циклооксигеназы у новых потенциальных НПВС / В.И. Мамчур, О.В. Макаренко, А.В. Короленко // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №4. – Тез. 411.
15. Осипова, В.В. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов / В.В. Осипова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – №1, Вып. 2. – С. 28-42.
16. Пантелеев, С.С. Программное обеспечение для исследования висцеральных рефлексов, вызванных активацией вегетативных и соматических нервов / С.С. Пантелеев // Механизмы функционирования висцеральных систем : Тез. докл. межд. конф., посвящ. 75-летию со дня рожд. А.М.Уголева. – СПб., 2001. – С. 270-271.
17. Патент 2101011 Российская Федерация. Средство, обладающее анальгетическим действием / Левитин Е.Я., Кабачный В.И., Яковлева Л.В., Черных В.П.; заявл. 11.02.94; опубл. 10.01.98, Бюл. №1.
18. Синельников, Р.Д. Атлас анатомии человека / Р.Д. Синельников, Я.Р. Синельников. – Т.4. – М.: Медицина, 1994.
19. Соколов, А.Ю. Влияние баклофена и вальпроата на фоновую и вызванную электрическим раздражением ТМО активность нейронов спинального ядра тройничного нерва : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25; 03.00.13 / Соколов А.Ю. ; СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – СПб., 2007. – 156 с.
20. Соколов, А.Ю. Влияние ГАМК-позитивных препаратов на фоновую и вызванную электрическим раздражением верхнего сагиттального синуса активность нейронов каудального ядра тройничного нерва крысы / А.Ю. Соколов, А.В. Амелин, Ю.Д. Игнатов, С.С. Пантелеев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, №5. – С. 3-7.
21. Соколов, А.Ю. Основные подкорковые структуры мозга как мишень действия препаратов для фармакотерапии первичных головных болей / А.Ю. Соколов, Ю.Д. Игнатов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2010б. – Т.8, №2. – С.13-26.

22. Соколов, А.Ю. Сегментарные анатомические структуры ствола мозга, участвующие в механизмах формирования головной боли / А.Ю. Соколов, Ю.Д. Игнатов // Медицинский академический журнал. – 2010а. – Т.10, №2. – С. 17-31.
23. Соколов, А.Ю. Влияние «Мигрепина» на активность нейронов каудального ядра тройничного нерва / А.Ю. Соколов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, №5. – С. 13-16.
24. Соколов, А.Ю. Роль сенситизации в механизмах формирования мигрени / А.Ю. Соколов [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2011а. – Т. 11, №2. – С. 3-14.
25. Соколов, А.Ю. Роль серотониновых рецепторов в механизмах формирования мигрени / А.Ю. Соколов, О.А. Любашина, С.С. Пантелеев // Нейрохимия. – 2011б. – Т. 28, № 2. – С. 104-112.
26. Соколов, А.Ю. Роль норадреналина в патогенезе первичных головных болей / А.Ю. Соколов, О.А. Любашина, А.В. Амелин, С.С. Пантелеев // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30, № 4. – С. 289-300.
27. Соколов, А.Ю. Роль гамма-аминомасляной кислоты в патогенезе мигрени / А.Ю. Соколов, О.А. Любашина, А.В. Амелин, С.С. Пантелеев // Нейрохимия. – 2014. – Т. 31, № 2. – С. 106-121.
28. Соколов, А.Ю. Холинергические механизмы формирования головных болей / А.Ю. Соколов [и др.] // Нейрохимия. – 2017. – Т. 34, № 3. – С. 189-208.
29. Сырвая, А.О. Изучение дозозависимых жаропонижающих свойств нового лекарственного средства / А.О. Сырвая // Украинский биофармацевтический журнал. – 2009б. – Т.1, №3. – С. 8-11.
30. Сырвая, А.О. Экспериментальное изучение антиоксидантной дозозависимой эффективности нового комбинированного препарата из группы нестероидных противовоспалительных средств / А.О. Сырвая // Украинский биофармацевтический журнал. – 2009а. – Т. 1, №2. – С. 15-18.
31. Сырвая, А.О. Экспериментальное изучение противовоспалительного действия препарата «Мигрепин» / А.О. Сырвая // Украинский биофармацевтический журнал. – 2009б. – Т. 4, №4. – С. 35-38.
32. Сырвая, А.О. Экспериментальное и квантово-химическое обоснование создания комбинированного противовоспалительного препарата : дисс. ... д-ра фармацевт. наук : 14.03.05 / Сырвая А.О. ; Национальный фармацевтический университет. – Харьков, 2011.
33. Шнайдер, Н.А. Эпидемиология головных болей / Н.А. Шнайдер, А.В. Кондратьев, Н.А. Шнайдер, А.В. Шульмин // Современные проблемы науки и образования. – 2015. –

- № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22811> (дата обращения: 21.05.2018).
34. Звягінцева, Т.В. Антициклооксигеназний компонент у механізмі протизапальної дії "Мігрепіну" / Т.В. Звягінцева, Г.О. Сирова, Л.П. Абрамова, Т.І. Єрмоленко // Фармакологія та лікар. токсикологія . – 2010. – № 3. – С. 31-36.
 35. Abbadie, C. Differential contribution of the two phases of the formalin test to the pattern of c-fos expression in the rat spinal cord: studies with remifentanyl and lidocaine / C. Abbadie, B.K. Taylor, M.A. Peterson, A.I. Basbaum // Pain. – 1997. – Vol. 69. – P. 101-110.
 36. Abdallah, K. Bilateral descending hypothalamic projections to the spinal trigeminal nucleus caudalis in rats / K. Abdallah [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. N8. – P.e73022.
 37. Adelborg, K. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study / K. Adelborg [et al.] // BMJ. – 2018. – Vol. 360. – P. k96. doi: 10.1136/bmj.k96.
 38. Affaitati, G. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Symptomatic Treatment of Episodic Headache / G. Affaitati [et al.] // Pain Pract. – 2017. – Vol. 17, N3. – P. 392-401.
 39. Afridi, S.K. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine / S.K. Afridi [et al.] // Arch. Neurol. – 2005a. – Vol. 62. – P. 1270-1275.
 40. Afridi, S.K. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate / S.K. Afridi [et al.] // Brain. – 2005b. – Vol. 128. – P. 932-939.
 41. Afridi, S.K. Neuroimaging of migraine / S.K. Afridi, P.J. Goadsby // Curr. Pain Headache Rep. – 2006. – Vol. 10. – P. 221-224.
 42. Afridi, S.K. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura / S.K. Afridi, N.J. Giffin, H. Kaube, P.J. Goadsby // Neurology. – 2013. – Vol. 80. – P. 642-647.
 43. Afshari, D. A comparative study of the effects of low-dose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis / D. Afshari, S. Rafizadeh, M. Rezaei // Int. J. Neurosci. – 2012. – Vol. 122, N2. – P. 60-68.
 44. Agosti, R. Migraine Burden of Disease: From the Patient's Experience to a Socio-Economic View / R. Agosti // Headache. – 2018. – Vol. 58, Suppl 1. – P. 17-32.
 45. Ahmed, A. Pseudobulbar affect: prevalence and management / A. Ahmed, Z. Simmons // Ther. Clin. Risk Manag. – 2013. – Vol. 9. – P. 483-489.
 46. Ahn, S.K. Colocalization of 5-HT_{1F} receptor and glutamate in neurons of the vestibular nuclei in rats / S.K. Ahn [et al.] // Neuroreport. – 2009. – Vol. 20, N2. – P.111-115.
 47. Ahonen, K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial / K. Ahonen [et al.]// Neurology. – 2004. – Vol. 62, N6. – P. 883-887.

48. Aicher, S.A. Antinociception produced by electrical stimulation of vagal afferents: independence of cervical and subdiaphragmatic branches / S.A. Aicher, S.J. Lewis, A. Randich // *Brain Res.* – 1991. – Vol. 542. – P. 63-70.
49. Aicher, S.A. Descending projections from the rostral ventromedial medulla (RVM) to trigeminal and spinal dorsal horns are morphologically and neurochemically distinct / S.A. Aicher, S.M. Hermes, K.L. Whittier, D.M. Hegarty // *J. Chem. Neuroanat.* – 2012. – Vol. 43, N2. – P. 103-111.
50. Akerman, S. The effect of adrenergic compounds on neurogenic dural vasodilatation / S. Akerman, D.J. Williamson, R.G. Hill, P.J. Goadsby // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 424, N1. – P. 53-58.
51. Akerman, S. Anandamide is able to inhibit trigeminal neurons using an in vivo model of trigeminovascular-mediated nociception / S. Akerman, H. Kaube, P.J. Goadsby // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2004. – Vol. 309, N1. – P. 56-63.
52. Akerman, S. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura / S. Akerman, P.J. Goadsby // *Neuroreport.* – 2005a. – Vol. 16. – P.1383-1387.
53. Akerman, S. Topiramate inhibits trigeminovascular activation: an intravital microscopy study / S. Akerman, P.J. Goadsby // *Br. J. Pharm.* – 2005b. – Vol.146, N1. – P. 7-14.
54. Akerman, S. Cannabinoid (CB1) receptor activation inhibits trigeminovascular neurons / S. Akerman, P.R. Holland, P.J. Goadsby // *JPET.* – 2007. – Vol. 320. – P. 64-71.
55. Akerman, S. Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents / S. Akerman, P.R. Holland, M.P. Lasalandra, P.J. Goadsby // *Headache.* – 2009. – Vol. 49. – P.1131-1143.
56. Akerman, S. A translational in vivo model of trigeminal autonomic cephalalgias: therapeutic characterization / S. Akerman [et al.] // *Brain.* – 2012. – Vol. 135, Pt 12. – P. 3664-3675.
57. Akerman S. Pearls and pitfalls in experimental in vivo models of migraine: dural trigeminovascular nociception / S. Akerman, P.R. Holland, J. Hoffmann // *Cephalalgia.* – 2013. – Vol. 33, N8. – P. 577-592.
58. Akerman, S. Targeting the central projection of the dural trigeminovascular system for migraine prophylaxis / S. Akerman, M. Romero-Reyes // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2017. Jan 1:271678X17729280. doi: 10.1177/0271678X17729280. [Epub ahead of print]
59. Akerman, S. Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics / S. Akerman, M. Romero-Reyes, P.R. Holland // *Pharmacol. Ther.* – 2017a. – Vol. 172. – P. 151-170.

60. Akerman, S. Vagus nerve stimulation suppresses acute noxious activation of trigeminocervical neurons in animal models of primary headache / S. Akerman, B. Simon, M. Romero-Reyes // *Neurobiol. Dis.* – 2017b. – Vol. 102. – P. 96-104.
61. Akram, H. Ventral tegmental area deep brain stimulation for refractory chronic cluster headache / H. Akram [et al.] // *Neurology.* – 2016. – Vol. 86, N18. – P. 1676-1682.
62. Albani, F. Carbamazepine clinical pharmacology: a review / F. Albani, R. Riva, A. Baruzzi // *Pharmacopsychiatry.* – 1995. – Vol. 28, N6. – P. 235-244.
63. Albert, G.C. Deep brain stimulation, vagal nerve stimulation and transcranial stimulation: An overview of stimulation parameters and neurotransmitter release / G.C. Albert, C.M. Cook, F.S. Prato, A.W. Thomas // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1042-1060.
64. Albertyn, J. Cluster headache and the sympathetic nerve / J. Albertyn, R. Barry, C.L. Odendaal // *Headache.* – 2004. – Vol. 44, N2. – P. 183-185.
65. Alexander, S.P.H. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: G protein-coupled receptors / S.P.H. Alexander [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172. – P. 5744-5869.
66. Al-Hashel, J.Y. Migraine misdiagnosis as a sinusitis, a delay that can last for many years / J.Y. Al-Hashel, S.F. Ahmed, R. Alroughani, P.J. Goadsby // *J. Headache Pain.* – 2013. – Vol. 14. – P. 97.
67. Alonso, A.A. Case series of four different headache types presenting as tooth pain / A.A. Alonso, D.R. Nixdorf // *J. Endod.* – 2006. – Vol. 32. – P. 1110-1113.
68. Alonso-Blanco, C. Muscle trigger point therapy in tension-type headache/ C. Alonso-Blanco, A.I. de-la-Llave-Rincón, C. Fernández-de-las-Peñas // *Expert. Rev. Neurother.* – 2012 – Vol. 12. – P. 315-322.
69. Alstadhaug, K. 24-hour distribution of migraine attacks / K. Alstadhaug, R. Salvesen, S. Bekkelund // *Headache.* – 2008. – Vol. 48, N1. – P. 95-100.
70. Alstadhaug, K.B. Migraine and the hypothalamus / K.B. Alstadhaug // *Cephalalgia.* – 2009. – Vol. 29, N8. – P. 809-817.
71. Alstadhaug, K.B. Periodicity of migraine // *Headache.* – 2006. – Vol. 46, N3. – P. 532-533.
72. Ambrosini, A. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study / A. Ambrosini [et al.] // *Pain.* – 2005. – Vol. 118. – P. 92-96.
73. Amoozegar, F. Depression comorbidity in migraine / F. Amoozegar // *Int. Rev. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 29, N5. – P. 504-515.
74. Anderson, T.R. Spreading depression: imaging and blockade in the rat neocortical brain slice / T.R. Anderson, R.D. Andrew // *J. Neurophysiol.* – 2002. – Vol. 88. – P. 2713-2725.

75. Andreou, A.P. Involvement of kainate glutamate receptors in the modulation of neuronal transmission in brain areas involved in migraine pathophysiology : Thesis submitted for the Degree of Doctor of Philosophy at the faculty of Medicine / A.P. Andreou ; University College of London. – London, 2008. – 304 p.
76. Andreou, A.P. Activation of iGluR5 kainate receptors inhibits neurogenic dural vasodilatation in an animal model of trigeminovascular activation / A.P. Andreou, P.R. Holland, P.J. Goadsby // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 157, N3. – P. 464-473.
77. Andreou, A.P. Therapeutic potential of novel glutamate receptor antagonists in migraine / A.P. Andreou, P.J. Goadsby // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* – 2009. – Vol. 18. – P. 789-803.
78. Andreou, A.P. Animal models of headache: from bedside to bench and back to bedside / A.P. Andreou [et al.] // *Expert. Rev. Neurother.* – 2010a. – Vol. 10, N3. – P. 389-411.
79. Andreou, A.P. GABA and valproate modulate trigeminovascular nociceptive transmission in the thalamus / A.P. Andreou [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2010b. – Vol. 37, N2. – P.314-323.
80. Andreou, A.P. Topiramate in the treatment of migraine: a kainate (glutamate) receptor antagonist within the trigeminothalamic pathway / A.P. Andreou, P.J. Goadsby // *Cephalalgia.* – 2011. – Vol. 31, N13. – P. 1343-1358.
81. Andreou, A.P. Modulation of nociceptive dural input to the trigeminocervical complex through GluK1 kainate receptors / A.P. Andreou, P.R. Holland, M.P. Lasalandra, P.J. Goadsby // *Pain.* – 2015. – Vol. 156, N3. – P. 439-450.
82. Andreou, A.P. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine / A.P. Andreou [et al.] // *Brain.* – 2016. – Vol. 139, Pt. 7. – P. 2002-2014.
83. Angus-Leppan, H. Convergence of afferents from superior sagittal sinus and tooth pulp on cells in the upper cervical spinal cord of the cat / H. Angus-Leppan, B. Olausson, P. Boers, G.A. Lambert // *Neurosci. Lett.* – 1994. – Vol. 182. – P. 275-278.
84. Anneken, K. Efficacy of fixed combinations of acetylsalicylic acid, acetaminophen and caffeine in the treatment of idiopathic headache: a review / K. Anneken, S. Evers, I.W. Husstedt // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17, N4. – P. 534-e25.
85. Antonaci, F. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings / F. Antonaci [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2011. – Vol. 12, N2. – P. 115-125.
86. Antonaci, F. Recent advances in migraine therapy / F. Antonaci [et al.] // *Springerplus.* – 2016. – N5. – P. 637.
87. Argoff, C.E. The use of botulinum toxins for chronic pain and headache / C.E. Argoff // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2003. – Vol. 5. – P. 483-492.

88. Arnold, M.J. Acupuncture for Migraine Prevention / M.J. Arnold, J.M. McIntyre // *Am. Fam. Physician.* – 2017. – Vol. 96, N1. – P. 23-24.
89. Arulmani, U. Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology / U. Arulmani, A. Maassenvandenbrink, C.M. Villalón, P.R. Saxena // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 500, N1-3. – P. 315-330.
90. Arulmani, U. Experimental migraine models and their relevance in migraine therapy / U. Arulmani [et al.] // *Cephalalgia.* – 2006. – Vol. 26, N6. – P. 642-659.
91. Ashina, H. CGRP in Human Models of Migraine / H. Ashina, H.W. Schytz, M. Ashina // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2018. – doi: 10.1007/164_2018_128. [Epub ahead of print]
92. Ashina, M. In vivo evidence of altered skeletal muscle blood flow in chronic tension-type headache / M. Ashina, B. Stallknecht, L. Bendtsen [et al.] // *Brain.* – 2002. – Vol. 125. – P. 320-326.
93. Ashina, S. Pain sensitivity in pericranial and extracranial regions / S. Ashina, R. Jensen, L. Bendtsen // *Cephalalgia.* – 2003. – Vol. 23, N6. – P. 456-462.
94. Ashina, S. Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache / S. Ashina [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2005. – Vol. 12. – P. 543-549.
95. Ashina, S. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: A population study / S. Ashina [et al.] // *Cephalalgia.* – 2015. – Vol. 35. – P. 211-219.
96. Ashkenazi, A. Greater occipital nerve block for migraine and other headaches: is it useful? / A. Ashkenazi, M. Levin // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2007. – Vol. 11. – P. 231-235.
97. Aszalos, Z. Some neurological and psychiatric complications of the disorders of the hypothalamo-hypophyseal system / Z. Aszalos // *Orv. Hetil.* – 2007. – Vol.148, N16. – P.723-730.
98. Auvichayapat, P. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial / P. Auvichayapat [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2012. – Vol. 95, N8. – P. 1003-1012.
99. Ayata, C. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis / C. Ayata [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2006. – Vol. 59, N4. – P. 652-661.
100. Ayzenberg, I. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey / I. Ayzenberg [et al.] // *Cephalalgia.* – 2012. – Vol. 32, N5. – P. 373-381.
101. Ayzenberg, I. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed / I. Ayzenberg [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2014. – Vol. 21, N5. – P. 758-765.

102. Bahra, A. Brainstem activation specific to migraine headache / A. Bahra [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P.1016-1017.
103. Bahrami, P. Prevalence and characteristics of headache in Khoramabad / P. Bahrami [et al.] // *Iran. Pain Physician*. – 2012. – Vol. 15, N4. – P. 327-332.
104. Bajbouj, M. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression / M. Bajbouj [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 273-281.
105. Bandler, R. Central circuits mediating patterned autonomic activity during active vs. passive emotional coping / R. Bandler, K.A. Keay, N. Floyd, J. Price // *Brain Res. Bull.* – 2000. – Vol. 53. – P.95-104.
106. Banik, R.K. Interactions of bradykinin and norepinephrine on rat cutaneous nociceptors in both normal and inflamed conditions in vitro / R.K. Banik [et al.] // *Neurosci. Res.* – 2004. – Vol. 49. – P. 421-425.
107. Bannister, K. Preclinical and early clinical investigations related to monoaminergic pain modulation / K. Bannister, L.A. Bee, A.H. Dickenson // *Neurotherapeutics*. – 2009. – Vol. 6, N4. – P. 703-712.
108. Barann, M. Inhibition of 5-HT₃ receptors by propofol: equilibrium and kinetic measurements / M. Barann [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2000. – Vol. 39. – P. 1064-1074.
109. Barann, M. Molecular actions of propofol on human 5-HT_{3A} receptors: enhancement as well as inhibition by closely related phenol derivatives / M. Barann, I. Linden, S. Witten, B.W. Urban // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 106. – P. 846-857.
110. Baratloo, A. Intravenous Caffeine for the Treatment of Acute Migraine: A Pilot Study / A. Baratloo, A. Negida, G. El Ashal., N. Behnaz // *J. Caffeine Res.* – 2015. – Vol. 5, N3. – P. 125-129.
111. Baratloo, A. The Role of Caffeine in Pain Management: A Brief Literature Review / A. Baratloo [et al.] // *Anesth. Pain Med.* – 2016. – Vol. 6, N 3. – P. e33193.
112. Barbanti, P. Future trends in drugs for migraine prophylaxis / P. Barbanti, C. Aurilia, G. Egeo, L. Fofi // *Neurol. Sci.* – 2012. – Vol. 33. – P. 137-140.
113. Barbanti, P. Treatment of tension-type headache: from old myths to modern concepts / P. Barbanti, G. Egeo, C. Aurilia, L. Fofi // *Neurol. Sci.* – 2014. – Vol. 35, Suppl 1. – P. 17-21.
114. Barbanti, P. Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study / P. Barbanti [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2015. – Vol. 16. – P. 61.
115. Barbanti, P. Serotonin receptor targeted therapy for migraine treatment: an overview of drugs in phase I and II clinical development / P. Barbanti [et al.] // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* – 2017. – Vol. 26, N3. – P. 269-277.

116. Barker, A.T. Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine / A.T. Barker, K. Shields // *Headache*. – 2017. – Vol. 57, N3. – P. 517-524.
117. Bartolini, M. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine / M. Bartolini [et al.] // *Clin. Neuropharm.* – 2005. – Vol. 28, N6. – P. 277-279.
118. Bartsch, T. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input / T. Bartsch, P.J. Goadsby // *Brain*. – 2002. – Vol. 125. – P. 1496-1509.
119. Bartsch, T. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater / T. Bartsch, P.J. Goadsby // *Brain*. – 2003a. – Vol. 126. – P. 1801-1813.
120. Bartsch, T. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis / T. Bartsch, P.J. Goadsby // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2003b. – Vol. 7. – P. 371-376.
121. Bartsch, T. Activation of 5-HT (1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception / T. Bartsch, Y.E. Knight, P.J. Goadsby // *Ann. Neurol.* – 2004a. – Vol. 56. – P. 371-381.
122. Bartsch, T. Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area / T. Bartsch, M.J. Levy, Y.E. Knight, P.J. Goadsby // *Pain*. – 2004b. – Vol. 109, N3. – P. 367-378.
123. Bartsch, T. Migraine and the neck: new insights from basic data / T. Bartsch // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2005. – Vol. 9. – P. 191-196.
124. Bartsch, T. Anatomy and physiology of pain referral in primary and cervicogenic headache disorders / T. Bartsch, P.J. Goadsby // *Headache Curr.* – 2005. – Vol. 2. – P. 42-48.
125. Bartsch, T. Inhibition of nociceptive dural input in the TNC by somatostatin receptor blockade in the posterior hypothalamus / T. Bartsch, M.J. Levy, Y.E. Knight, P.J. Goadsby // *Pain*. – 2005. – Vol.117, N1-2. – P. 30-39.
126. Bartsch, T. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series / T. Bartsch [et al.] // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28, N3. – P. 285-295.
127. Bartsch, T. Central mechanisms of peripheral nerve stimulation in headache disorders / T. Bartsch, P.J. Goadsby // *Prog. Neurol. Surg.* – 2011. – Vol. 24. – P. 16-26.
128. Bathel, A. Increased thalamic glutamate/glutamine levels in migraineurs / A. Bathel [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2018. – Vol. 19, N1. – P. 55.
129. Bauer, D.F. The falcine trigeminocardiac reflex: case report and review of the literature / D.F. Bauer [et al.] // *Surg. Neurol.* – 2005. – Vol. 63, N2. – P.143-148.
130. Baun, M. Dural mast cell degranulation is a putative mechanism for headache induced by PACAP-38 / M. Baun, M.H. Pedersen, J. Olesen, I. Jansen-Olesen // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32, N4. – P. 337-345.

131. Becker, W.J. Acute Migraine Treatment in Adults / W.J. Becker // *Headache*. – 2015. – Vol. 55, N6. – P. 778-793.
132. Bellini, B. Headache and comorbidity in children and adolescents / B. Bellini [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2013. – Vol. 14. – P. 79.
133. Benarroch, E.E. Pain-autonomic interactions / E.E. Benarroch // *Neurol. Sci*. – 2006. – Vol. 27. – P. 130-133.
134. Bendtsen, L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache / L. Bendtsen // *Curr. Pain Headache Rep*. – 2003. – Vol. 7. – P. 460-465.
135. Bendtsen L. The role of muscles in tension-type headache / L. Bendtsen, C. Fernández-de-la-Peñas // *Curr. Pain Headache Rep*. – 2011. – Vol. 15, N6. – P. 451-458.
136. Benemei, S. Migraine / S. Benemei [et al.] // *Handb. Exp. Pharmacol*. – 2009. – Vol. 194. – P. 75-89.
137. Benemei, S. Triptans and CGRP blockade – impact on the cranial vasculature / S. Benemei [et al.]; School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS) // *J. Headache Pain*. – 2017. – Vol. 18, N1. – P. 103.
138. Benjamin, L. Hypothalamic activation after stimulation of the superior sagittal sinus in the cat: a Fos study / L. Benjamin [et al.] // *Neurobiol. Dis*. – 2004. – Vol. 16, N3. – P. 500-505.
139. Ben-Menachem, E. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures / E. Ben-Menachem [et al.] // *Epilepsy Res*. – 1995. – Vol. 20. – P. 221-227.
140. Ben-Menachem E. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability / E. Ben-Menachem, D. Revesz, B.J. Simon, S. Silberstein // *Eur. J. Neurol*. – 2015. – Vol. 22, N9. – P. 1260-1268.
141. Benoliel, R. Chronic orofacial pain / R. Benoliel, Y. Sharav // *Curr. Pain Headache Rep*. – 2010. – Vol. 14. – P. 33-40.
142. Bereiter, D.A. Trigeminal subnucleus caudalis: beyond homologies with the spinal dorsal horn / D.A. Bereiter, H. Hirata, J.W. Hu // *Pain*. – 2000. – Vol. 88. – P. 221- 224.
143. Bereiter, D.A. Vagotomy prevents morphine-induced reduction in Fos-like immunoreactivity in trigeminal spinal nucleus produced after TMJ injury in a sex-dependent manner / D.A. Bereiter, D.F. Bereiter, M. Ramos // *Pain*. – 2002. – Vol. 96. – P. 205-213.
144. Berger, T. Transient rhythmic network activity in the somatosensory cortex evoked by distributed input in vitro / T. Berger, H.R. Lüscher, M. Giugliano // *Neuroscience*. – 2006. – Vol. 140, N4. – P. 1401-1413.

145. Bergerot, A. Long-term superior cervical sympathectomy induces mast cell hyperplasia and increases histamine and serotonin content in the rat dura mater / A. Bergerot, A.M. Reynier-Rebuffel, J. Callebert, P. Aubineau // *Neuroscience*. – 2000. – Vol. 96, N1. – P. 205-213.
146. Bergerot, A. Animal models of migraine: looking at the component parts of a complex disorder / A. Bergerot [et al.] // *Eur. J. Neurosci*. – 2006. – Vol. 24, N6. – P. 1517-1534.
147. Berkovich, R.R. Dextromethorphan/Quinidine in Migraine Prophylaxis: An Open-label Observational Clinical Study / R.R. Berkovich [et al.] // *Clin. Neuropharmacol*. – 2018. – Vol. 41, N 2. – P. 64-69.
148. Bernstein, C. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology / C. Bernstein, R. Burstein // *J. Clin. Neurol*. – 2012. – Vol. 8, N2. – P. 89-99.
149. Bernstein, J.A. Headache and facial pain: differential diagnosis and treatment / J.A. Bernstein, R.W. Fox, V.T. Martin, R.F. Lockey // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. – 2013. – Vol. 1, N3. – P. 242-251.
150. Berrino, L. Antinociceptive effect in mice of intraperitoneal N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the formalin test / L. Berrino [et al.] // *Eur. J. Pain*. – 2003. – Vol. 7, N2. – P. 131-137.
151. Bertoli, F.M. Evaluation of the signs and symptoms of temporomandibular disorders in children with headaches / F.M. Bertoli [et al.] // *Arq. Neuropsiquiatr*. – 2007. – Vol. 65. – P. 251-255.
152. Bevilaqua, G.D. Temporomandibular disorders and migraine chronification / G.D. Bevilaqua, R.B. Lipton, M.E. Bigal // *Curr. Pain Headache Rep*. – 2009. – Vol. 13. – P. 314-318.
153. Bevz, N. Development of methods for identification and quantitative determination of Analben in tablets / N. Bevz, V. Georgiyants, Y. Levitin, A. Syrovaya // *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. – 2014. – Vol. 2. – P. 35-41.
154. Bianchin, M.M. Migraine and epilepsy: a focus on overlapping clinical., pathophysiological., molecular, and therapeutic aspects / M.M. Bianchin, R.G. Londero, J.E. Lima, M.E. Bigal // *Curr. Pain Headache Rep*. – 2010. – Vol. 14, N4. – P. 276-283.
155. Bidabadi, E. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients / E. Bidabadi, M. Mashouf // *Paediatr Drugs*. – 2010. – Vol. 12, N4. – P. 269-275.
156. Bigal., M.E. Intravenous metamizol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache--a placebo-controlled study / M.E. Bigal., C.A. Bordini, J.G. Speciali // *Cephalalgia*. – 2001. – Vol. 21. – P. 90-95.

157. Bigal., M.E. To use or not to use dipyrone? / M.E. Bigal //Sao Paulo Med. J. – 2002. – Vol. 120, N2. – P. 63.
158. Bigal., M.E. Intravenous dipyrone for the acute treatment of episodic tension-type headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind study / M.E. Bigal., C.A. Bordini, J.G. Speciali // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2002a. – Vol. 35. – P. 1139-1145.
159. Bigal., M.E. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study / M.E. Bigal., C.A. Bordini, S.J. Tepper, J.G. Speciali // Headache. – 2002b. – Vol. 42. – P. 862-871.
160. Bigal., M.E. Efficacy of three drugs in the treatment of migrainous aura: a randomized placebo-controlled study / M.E. Bigal., C.A. Bordini, J.G. Speciali // Arq. Neuropsiquiatr. – 2002c. – Vol. 60. – P. 406-409.
161. Bigal., M.E. Memantine in the preventive treatment of refractory migraine / M.E. Bigal [et al.] // Headache. – 2008b. – Vol. 48. – P. 1337-1342.
162. Bigal., M.E. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study / M.E. Bigal [et al.] // Neurology. – 2008a. – Vol. 70. – P. 1525-1533.
163. Binder, W. Sympathetic activation triggers endogenous opioid release and analgesia within peripheral inflamed tissue / W. Binder [et al.] // Eur. J. Neurosci. – 2004. – Vol. 20. – P. 92-100.
164. Biondi, D.M. Cervicogenic Headache: A Review of Diagnostic and Treatment Strategies / D.M. Biondi // JAOA. – 2005. – Vol. 105, N4. – P. 16-22.
165. Boers, P.M. 5-HT(1A) and 5-HT(1B/1D) receptors are involved in the modulation of the trigeminovascular system of the cat: a microiontophoretic study / P.M. Boers, C. Donaldson, A.S. Zagami, G.A. Lambert // Neuropharmacology. – 2000. – Vol. 39, N10. – P. 1833-1847.
166. Boers, P.M. Naratriptan has a selective inhibitory effect on trigeminovascular neurones at central 5-HT1A and 5-HT(1B/1D) receptors in the cat: implications for migraine therapy / P.M. Boers, C. Donaldson, A.S. Zagami, G.A. Lambert // Cephalalgia. – 2004. – Vol. 24, N2. – P. 99-109.
167. Boes, C.J. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: a review of 74 patients / C.J. Boes, D.W. Dodick // Headache. – 2002. – Vol. 42, N8. – P. 699-708.
168. Bogdanov, V.B. Migraine preventive drugs differentially affect cortical spreading depression in rat / V.B. Bogdanov [et al.] // Neurobiol. Dis. – 2011. – Vol. 41, N2. – P. 430-435.
169. Bogduk, N. Cervicogenic headache: anatomic basis and pathophysiologic mechanisms / N. Bogduk // Curr. Pain Headache Rep. – 2001. – Vol. 5. – P. 382-386.

170. Bohotin, C. Vagus nerve stimulation in awake rats reduces formalin-induced nociceptive behaviour and fos-immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis / C. Bohotin [et al.] // *Pain*. – 2003. – Vol. 101, N1. – P. 3-12.
171. Bolay, H. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model / H. Bolay [et al.] // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8. – P.136-142.
172. Bolton, S. Properties of neurons in the trigeminal nucleus caudalis responding to noxious dural and facial stimulation / S. Bolton, C.T. O’Shaughnessy, P.J. Goadsby // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 1046. – P. 122-229.
173. Bonafede, M. Direct and Indirect Healthcare Resource Utilization and Costs Among Migraine Patients in the United States / M. Bonafede [et al.] // *Headache*. – 2018. – Feb 15. doi: 10.1111/head.13275. [Epub ahead of print]
174. Bono, F. The influence of ictal cutaneous allodynia on the response to occipital transcutaneous electrical stimulation in chronic migraine and chronic tension-type headache: A randomized, sham-controlled study / F. Bono [et al.] // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35. – P. 389-398.
175. Borsook, D. Functional imaging of the trigeminal system: applications to migraine pathophysiology / D. Borsook, R. Burstein, E. Moulton, L. Becerra // *Headache*. – 2006. – Vol. 46, Suppl 1. – P. S32-38.
176. Bossut, D.F. Effects of cardiac vagal afferent electrostimulation on the response of trigeminal and trigeminothalamic neurons to noxious orofacial stimulation / D.F. Bossut, W. Maixner // *Pain*. – 1996. – Vol. 65. – P. 101-109.
177. Bowyer, S.M. Cortical hyperexcitability in migraine patients before and after sodium valproate treatment / S.M. Bowyer [et al.] // *J. Clin. Neurophysiol.* – 2005. – Vol. 22, N1. – P. 65-67.
178. Boyer, N. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression / N. Boyer, R. Dallel, A. Artola, L. Monconduit // *Pain*. – 2014. – Vol. 155. – P. 1196-1205.
179. Bradley, S.R. Chemosensitive serotonergic neurons are closely associated with large medullary arteries / S.R. Bradley [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2002. – Vol. 5. – P.401-402.
180. Brady, R.O. Jr. Brain gamma-aminobutyric acid (GABA) abnormalities in bipolar disorder / R.O. Jr. Brady [et al.] // *Bipolar. Disord.* – 2013. – Vol. 15, N4. – P. 434-439.
181. Broggi, G. Neuromodulation for refractory headaches / G. Broggi [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2010. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. S87-S92.
182. Buettner, C. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial / C. Buettner [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2015. – Vol. 78, N6. – P. 970-981.

183. Burch, R. The Prevalence and Impact of Migraine and Severe Headache in the United States: Figures and Trends From Government Health Studies / R. Burch, P. Rizzoli, E. Loder // *Headache*. – 2018. – Vol. 58, N4. – P. 496-505.
184. Burns, B. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study / B. Burns, L. Watkins, P.J. Goadsby // *Lancet Neurol*. – 2008. – Vol. 7. – P. 1001-1012.
185. Burns, B. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients / B. Burns, L. Watkins, P.J. Goadsby // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72. – P. 341-345.
186. Burstein, R. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons / R. Burstein, H.Yamamura, A. Malick, A.M. Strassman // *J. Neurophysiol*. – 1998. – Vol. 79. – P. 964-982.
187. Burstein, R. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine / R. Burstein, M.F. Cutrer, D. Yarnitsky // *Brain*. – 2000. – Vol. 123, Pt 8. – P. 1703-1709.
188. Burstein, R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization / R. Burstein // *Pain*. – 2001. – Vol. 89, N2-3. – P. 107-110.
189. Burstein, R. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization / R. Burstein, M. Jakubowski // *Ann. Neurol*. – 2004. – Vol. 55. – P. 27-36.
190. Burstein, R. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia / R. Burstein, B. Collins, M. Jakubowski // *Ann. Neurol*. – 2004. – Vol. 55, N1. – P. 19-26.
191. Burstein, R. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine / R. Burstein, M. Jakubowski // *J. Comp. Neurol*. – 2005. – Vol. 493, N1. – P.9-14.
192. Burstein, R. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia / R. Burstein [et al.] // *Ann. Neurol*. – 2010. – Vol. 68, N1. – P. 81-91.
193. Burstein, R. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology / R. Burstein, R. Nosedá, D. Borsook // *J. Neurosci*. – 2015. – Vol. 35, N17. – P. 6619-6629.
194. Burstein, R. Extracranial origin of headache / R. Burstein, P. Blake, A. Schain, C. Perry // *Curr. Opin. Neurol*. – 2017. – Vol. 30, N3. – P. 263-271.
195. Busch, V. The trigemino-cervical complex. Integration of peripheral and central pain mechanisms in primary headache syndromes / V. Busch, A. Frese, T. Bartsch // *Schmerz*. – 2004. – Vol. 18. – P. 404-410.
196. Buse, D.C. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine / D.C. Buse [et al.] // *J. Neurol*. – 2013. – Vol. 260, N8. – P. 1960-1969.

197. Busija, D.W. Mechanisms involved in the cerebrovascular dilator effects of N-methyl-D-aspartate in cerebral cortex / D.W. Busija, F. Bari, F. Domoki, T. Louis // *Brain Res. Rev.* – 2007. – Vol. 56, N1. – P. 89-100.
198. Busija, D.W. Mechanisms involved in the cerebrovascular dilator effects of cortical spreading depression / D.W. Busija [et al.] // *Prog. Neurobiol.* – 2008. – Vol. 86, N4. – P. 379-395.
199. Bussone, G. Topiramate in migraine prophylaxis: data from a pooled analysis and open-label extension study / G. Bussone, S. Usai, D. D'Amico // *Neurol. Sci.* – 2006. – Vol. 27, Suppl. 2. – P. S159-163.
200. Cadalso, R.T. Jr. Efficacy of electrical stimulation of the occipital nerve in intractable primary headache disorders: a systematic review with meta-analyses / R.T. Jr. Cadalso [et al.] // *J. Oral. Facial. Pain Headache.* – 2018. – Vol. 32, N1. – P. 40-52.
201. Calandre, E.P. Trigger points evaluation in migraine patients: An indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? / E.P. Calandre, J. Hidalgo, J.M. Garcia-Leiva, F. Rico-Villademoros // *Eur. J. Neurol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 244-249.
202. Calandre, E.P. Myofascial trigger points in cluster headache patients: a case series / E.P. Calandre [et al.] // *Head & Face Med.* – 2008. – Vol. 4. – P. 32.
203. Camarda, C. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua responding to topiramate: two case reports / C. Camarda, R. Camarda, R. Monastero // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 110, N1. – P. 88-91.
204. Caminero-Rodriguez, A.B. Anatomical and neurochemical bases accounting for the frequent association between headaches and sleep: the hypnic headache paradigm / A.B. Caminero-Rodriguez, J.A. Pareja // *Rev. Neurol.* – 2008. – Vol. 47, N6. – P. 314-320.
205. Capi, M. Lasmiditan for the treatment of migraine / M. Capi [et al.] // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* – 2017. – Vol. 26, N2. – P. 227-234.
206. Capuano, A. Peripheral antinociceptive effects of low doses of naloxone in an in vivo and in vitro model of trigeminal nociception / A. Capuano [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2010. – Vol. 58. – P. 784-792.
207. Carius, A. Trigeminal pain under vagus nerve stimulation / A. Carius, A. Schulze-Bonhage // *Pain.* – 2005. – Vol. 118, N1-2. – P. 271-273.
208. Carlson, J.D. Sensitization of pain-modulating neurons in the rostral ventromedial medulla after peripheral nerve injury / J.D. Carlson, J.J. Maire, M.E. Martenson, M.M. Heinricher // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, N48. – P. 13222-13231.
209. Carlsson, K.C. Analgesic effect of dextromethorphan in neuropathic pain / K.C. Carlsson, N.O. Hoem, E.R. Moberg, L.C. Mathisen // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2004. – Vol. 48, N3. – P. 328-336.

210. Carlsson, K.H. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents / K.H. Carlsson, W. Monzel, I. Jurna // *J. Pain.* – 1988. – Vol. 32. – P. 313-326.
211. Carreno, F.R. Vagal nerve stimulation for treatment-resistant depression / F.R. Carreno, A. Frazer // *Neurotherapeutics.* – 2017. – Vol. 14, N3. – P. 716-727.
212. Cathcart, S. Pain sensitivity mediates the relationship between stress and headache intensity in chronic tension-type headache / S. Cathcart [et al.] // *Pain Res. Manag.* – 2012. – Vol. 17, N6. – P. 377-380.
213. Cathcart, S. Stress and tension-type headache mechanisms / S. Cathcart, A.H. Winefield, K. Lushington, P. Rolan // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30. – P. 1250-1267.
214. Cecchini, A.P. Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data / A.P. Cecchini [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 30, Suppl. 1. – P. S101-S104.
215. Cekic, E.G. Propranolol-induced relaxation in the rat basilar artery / E.G. Cekic [et al.] // *Vascul. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 58, N4. – P. 307-312.
216. Chai, B. Trigeminal-rostral ventromedial medulla circuitry is involved in orofacial hyperalgesia contralateral to tissue injury / B. Chai [et al.] // *Mol. Pain.* – 2012. – Vol. 8. – P. 78.
217. Chan, K.Y. Effects of ionotropic glutamate receptor antagonists on rat dural artery diameter in an intravital microscopy model / K.Y. Chan [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 160, N6. – P. 1316-1325.
218. Chandler, M.J. Convergence of trigeminal input with visceral and phrenic inputs on primate C1-C2 spinothalamic tract neurons / M.J. Chandler, C. Qin, Y. Yuan, R.D. Foreman // *Brain Research.* – 1999. – Vol. 829. – P. 204-208.
219. Chandrasekharan N.V. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression / N.V. Chandrasekharan [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 13926-13931.
220. Chappell, A.S. Zatosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist in a multicenter trial for acute migraine / A.S. Chappell, J.M. Bay, G.D. Botzum, M.L. Cohen // *Neuropharmacology.* – 1994. – Vol. 33. – P. 509-513.
221. Charbit, A.R. Stimulation of dopaminergic A11 cell group inhibits nociceptive transmission in the trigeminal nucleus caudalis / A.R. Charbit, A. Bergerot, P.J. Goadsby // *Cephalalgia.* – 2006. – Vol. 26. – P.1383-1384.

222. Charbit, A.R. Comparison of the effects of central and peripheral dopamine receptor activation on evoked firing in the trigeminocervical complex / A.R. Charbit, S. Akerman, P.J. Goadsby // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009a. – Vol. 331. – P. 752-763.
223. Charbit, A.R. Neurons of the dopaminergic/calcitonin gene-related peptide A11 cell group modulate neuronal firing in the trigeminocervical complex: an electrophysiological and immunohistochemical study / A.R. Charbit, S. Akerman, P.R. Holland, P.J. Goadsby // *J. Neurosci.* – 2009b. – Vol. 29, N40. – P.12532-12541.
224. Charbit, A.R. Trigemino-cervical complex responses after lesioning dopaminergic A11 nucleus are modified by dopamine and serotonin mechanisms / A.R. Charbit, S. Akerman, P.J. Goadsby // *Pain.* – 2011. – Vol. 152, N10. – P. 2365-2376.
225. Charles, A. Memantine for prevention of migraine: a retrospective study of 60 cases / A. Charles, C. Flippen, M.Romero Reyes, K.C. Brennan // *J. Headache Pain.* – 2007. – Vol. 8. – P. 248-250.
226. Chau, P-L. New insights into the molecular mechanisms of general anaesthetics / P-L. Chau // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 161. – P. 288-307
227. Check, J.H. Dihydrotestosterone may contribute to the development of migraine headaches / J.H. Check, R. Cohen // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 40. – P. 217-218.
228. Chen, S.P. Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression / S.P. Chen [et al.] // *Pain.* – 2016. – Vol. 157, N4. – P. 797-805.
229. Chen, S.P. Animal models of monogenic migraine / S.P. Chen, E.A. Tolner, K. Eikermann-Haerter // *Cephalalgia.* – 2016. – Vol. 36, N7. – P. 704-721.
230. Chen, Y. Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization / Y. Chen // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2009. – Vol. 13, N6. – P. 484-494.
231. Chen, Y.W. Dextromethorphan or dextrorphan have a local anesthetic effect on infiltrative cutaneous analgesia in rats / Y.W. Chen [et al.] // *Anesth Analg.* – 2007b. – Vol. 104, N5. – P. 1251-1255.
232. Chen, Y.W. The spinal anaesthetic effect of dextromethorphan, dextrorphan, and 3-methoxymorphinan / Y.W. Chen [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007a. – Vol. 569, N3. – P. 188-193.
233. Chen, Y.W. Systemic dextromethorphan and dextrorphan are less toxic in rats than bupivacaine at equianesthetic doses / Y.W. Chen [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 58, N1. – P. 55-61.
234. Chiang, C.Y. Parabrachial area and nucleus raphe magnus-induced modulation of nociceptive and nonnociceptive trigeminal subnucleus caudalis neurons activated by cutaneous or deep

- inputs / C.Y. Chiang, J.W. Hu, B.J. Sessle // *J. Neurophysiol.* – 1994. – Vol. 71. – P.2430-2445.
235. Chiba, S. NPY as a periarterial sympathetic transmitter in isolated vessel / S. Chiba // *Nippon Yakur. Zasshi.* – 2001. – Vol. 117, N3. – P. 187-194.
236. Chiossi, L. Sodium channel antagonists for the treatment of migraine / L. Chiossi [et al.] // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2014. – Vol. 15, N12. – P. 1697-1706.
237. Cho, S.J. Treatment Update of Chronic Migraine / S.J.Cho, T.J. Song, M.K. Chu // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2017. – Vol. 21, N6. – P. 26.
238. Chou, L.H. Cervicogenic headache / L.H. Chou, D.A. Lenrow // *Pain Physician.* – 2002. – Vol. 5. – P. 215-225.
239. Chou, T.M. Animal models of chronic migraine / T.M. Chou, S.P. Chen // *Curr Pain Headache Rep.* – 2018. – Vol. 22, N6. – P. 44.
240. Chowdhury, D. Acute management of migraine / D. Chowdhury // *J. Assoc. Physicians India.* – 2010. – Vol. 58, Suppl. – P. 21-25.
241. Christidis, N. Intramuscular injection of granisetron into the masseter muscle increases the pressure pain threshold in healthy participants and patients with localized myalgia / N. Christidis, A. Nilsson, S. Kopp, M. Ernberg // *Clin. J. Pain.* – 2007. – Vol. 23. – P. 467-472.
242. Christidis, N. Changes of hypertonic saline-induced masseter muscle pain characteristics, by an infusion of the serotonin receptor type 3 antagonist granisetron / N. Christidis [et al.] // *Pain.* – 2008. – Vol. 9. – P. 892-901.
243. Christidis, N. Repeated tender point injections of granisetron alleviate chronic myofascial pain—a randomized, controlled, double-blinded trial / N. Christidis [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2015. – Vol. 16. – P. 104.
244. Clark, S.W. 189 Comparison of efficacy of tonic and burst occipital nerve stimulation in treating trigeminal allodynia: chronic result / S.W. Clark [et al.] // *Neurosurgery.* – 2016. – Vol. 63, Suppl. 1. – P.175.
245. Classey, J.D. The NMDA receptor antagonist MK-801 reduces Fos-like immunoreactivity within the trigeminocervical complex following superior sagittal sinus stimulation in the cat / J.D. Classey, Y.E. Knight, P.J. Goadsby // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 907, N1-2. – P. 117-24.
246. Clavelou, P. Application of the formalin test to the study of orofacial pain in the rat / P. Clavelou, J. Pajot, R. Dallel, P. Raboisson // *Neurosci. Lett.* – 1989. – Vol. 103. – P. 349-53.
247. Clavelou, P. The orofacial formalin test in rats: effects of different formalin concentrations / P. Clavelou [et al.] // *Pain.* – 1995. – Vol. 62. – P. 295-301.

248. Cleary, D.R. Are opioid-sensitive neurons in the rostral ventromedial medulla inhibitory interneurons? / D.R. Cleary, M.J. Neubert, M.M. Heinricher // *Neurosci.* – 2008. – Vol. 151, N2. – P. 564-571.
249. Clement, C.I. Spinal sources of noxious visceral and noxious deep somatic afferent drive onto the ventrolateral periaqueductal gray of the rat / C.I. Clement [et al.] // *J. Comp. Neurol.* – 2000. – Vol. 425, N3. – P.323-344.
250. Close, L.N. Cortical spreading depression as a site of origin for migraine: Role of CGRP / L.N. Close [et al.] // *Cephalalgia.* – 2018 Jan 1:333102418774299. doi: 10.1177/0333102418774299. [Epub ahead of print]
251. Cohen, A.S. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing / A.S. Cohen // *Cephalalgia.* – 2007. – Vol. 27, N7. – P. 824-832.
252. Cohen, A.S. Paroxysmal hemicrania responding to topiramate / A.S. Cohen, P.J. Goadsby // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 78, N1. – P. 96-97.
253. Cohen, A.S. Trigeminal autonomic cephalalgias: current and future treatments / A.S. Cohen, M.S. Matharu, P.J. Goadsby // *Headache.* – 2007. – Vol. 47, N6. – P. 969-980.
254. Condes-Lara, M. Habituation to bearable experimental pain elicited by tooth pulp electrical stimulation / M. Condes-Lara, J.M. Calvo, A. Fernandez-Guardiola // *Pain.* – 1981. – Vol. 11. – P. 185-200.
255. Conti, P.C. Headaches and myofascial temporomandibular disorders: overlapping entities, separate managements? / P.C. Conti, Y.M. Costa, D.A. Gonçalves, P. Svensson // *J. Oral. Rehabil.* – 2016. – Vol. 43, N9. – P. 702-715.
256. Cooper, B.C. Relationship of temporomandibular disorders to muscle tension-type headaches and a neuromuscular orthosis approach to treatment / B.C. Cooper, I. Kleinberg // *Cranio.* – 2009. – Vol. 27. – P. 101-108.
257. Cooper, J.R. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology* / J.R. Cooper, F.E. Bloom, H.R. Roth. – Oxford: Oxford University Press, 2003.
258. Coppola, G. Habituation and sensitization in primary headaches / G. Coppola, C. Di Lorenzo, J. Schoenen, F. Pierelli // *J. Headache Pain.* – 2013. – Vol. 14. – P. 65.
259. Corbo, J. The role of anticonvulsants in preventive migraine therapy / J. Corbo // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2003. – Vol. 7, N1. – P. 63-66.
260. Cortelli, P. Hypothalamus and headaches / P. Cortelli, G. Pierangeli // *Neurol. Sci.* – 2007. – Vol. 28, Suppl. 2. – P.198-202.
261. Costa ,Y.M. Headache Exacerbates Pain Characteristics in Temporomandibular Disorders / Y.M. Costa [et al.] // *J. Oral Facial Pain Headache.* – 2017. – Vol. 31, N4. – P. 339-345.

262. Coste, J. A role for wind-up in trigeminal sensory processing: intensity coding of nociceptive stimuli in the rat / J. Coste, D.L. Voisin, P. Luccarini, R. Dallel // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28. – P. 631-639.
263. Costigan, M. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage / M. Costigan, J. Scholz, C.J. Woolf // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2009. – Vol. 32. – P. 1-32.
264. Couch, J.R. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache / J.R. Couch; Amitriptyline Versus Placebo Study Group // *Headache*. – 2011. – Vol. 51, N1. – P. 33-51.
265. Couturier, E.G. First clinical study of the selective 5-HT₃ antagonist, granisetron (BRL 43694), in the acute treatment of migraine headache / E.G. Couturier [et al.] // *Headache*. – 1991. – Vol. 31. – P. 296-297.
266. Craig, A.D. Distribution of trigeminothalamic and spinothalamic lamina I terminations in the macaque monkey / A.D. Craig // *J. Comp. Neurol.* – 2004. – Vol. 477. – P.119-148.
267. Craig, A.D. Distribution of trigeminothalamic and spinothalamic lamina I terminations in the cat / A.D. Craig // *Somatosens. Mot. Res.* – 2003. – Vol. 20, N3-4. – P. 209-222.
268. Craig, A.D. Differential projections of thermoreceptive and nociceptive lamina I trigeminothalamic and spinothalamic neurons in the cat / A.D. Craig, J.O. Dostrovsky // *J. Neurophysiol.* – 2001. – Vol. 86. – P. 856-870.
269. Cruz, M.P. Nuedexta for the treatment of pseudobulbar affect: a condition of involuntary crying or laughing / M.P. Cruz // *PT*. – 2013. – Vol. 38. – P. 325-328.
270. Cumberbatch, M.J. Rizatriptan has central antinociceptive effects against durally evoked responses / M.J. Cumberbatch, R.G. Hill, R.J. Hargreaves // *Eur. J. Pharm.* – 1997. – Vol. 328, N1. – P. 37-40.
271. Cumberbatch, M.J. The effects of 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonists on trigeminal nociceptive neurotransmission in anaesthetized rats / M.J. Cumberbatch, R.G. Hill, R.J. Hargreaves // *Eur. J. Pharm.* – 1998. – Vol. 62, N1. – P. 43-46.
272. Cunningham, M.O. Valproate modifies spontaneous excitation and inhibition at cortical synapses in vitro / M.O. Cunningham, G.L. Woodhall, R.S. Jones // *Neuropharmacology*. – 2003. – Vol. 45, N7. – P. 907-917.
273. Cutrer, F.M. Attenuation by valproate of c-fos immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis induced by intracisternal capsaicin / F.M. Cutrer, V. Limmroth, G. Ayata, M.A. Moskowitz // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 116. – P. 3199-3204.
274. Cutrer, F.M. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis / F.M. Cutrer, V. Limmroth, M.A. Moskowitz // *Cephalalgia*. – 1997. – Vol. 17, N2. – P. 93-100.

275. Da Silva, A.F. Somatotopic activation in the human trigeminal pain pathway / A.F. Da Silva [et al.] // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22. – P.8183-8189.
276. Da Silva, A.F. Cluster headache: a review of neuroimaging findings / A.F. Da Silva, P.J. Goadsby, D. Borsook // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2007. – Vol.11, N2. – P.131-136.
277. Da Silva, A.N. Acute treatment of migraines / A.N. Da Silva, S.J. Tepper // *CNS Drugs.* – 2012. – Vol. 26, N10. – P. 823-839.
278. Dallel, R. Evidence for a peripheral origin of the tonic nociceptive response to subcutaneous formalin / R. Dallel [et al.] // *Pain.* – 1995. – Vol. 6. – P. 11-16.
279. Dallel, R. Organization of parabrachial projections from the spinal trigeminal nucleus oralis: an anterograde tracing study in the rat / R. Dallel, O. Ricard, P. Raboisson // *J. Comp. Neurol.* – 2004. – Vol. 470, N 2. – P.181-191.
280. D'Amico, D. Antiepileptic drugs in the prophylaxis of migraine, chronic headache forms and cluster headache: a review of their efficacy and tolerability / D. D'Amico // *Neurol Sci.* – 2007. – Vol. 28, Suppl. 2. – P. S188-97.
281. D'Amico, D. Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebo-controlled trials / D. D'Amico // *Neurol. Sci.* – 2010. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. S23-28.
282. D'Amico, D. Prophylaxis of migraine: general principles and patient acceptance / D. D'Amico, S.J. Tepper // *Neuropsychiatr Disord Treat.* – 2008. – Vol. 4, N6. – P. 1155-1167.
283. Dando, W.E. Headache disability in orofacial pain patients / W.E. Dando, M.A. Branch, J.P. Maye // *Headache.* – 2006. – Vol. 46. – P. 322-326.
284. Davis, K.D. Properties of feline thalamic neurons activated by stimulation of the middle meningeal artery and sagittal sinus / K.D. Davis, J.O. Dostrovsky // *Brain Res.* – 1988. – Vol. 454. – P. 89-100.
285. De Chazeron, I. Organization of diencephalic projections from the spinal trigeminal nucleus oralis: an anterograde tracing study in the rat / I. De Chazeron, P. Raboisson, R. Dallel // *Neurosci.* – 2004. – Vol. 127, N4. – P. 921-928.
286. De Fusco, M. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2 / M. De Fusco [et al.] // *Nat. Genet.* – 2003. – Vol. 33. – P. 192-196.
287. De La Cruz, P. Treatment of Allodynia by Occipital Nerve Stimulation in Chronic Migraine Rodent / P. De La Cruz [et al.] // *Neurosurgery.* – 2015. – Vol. 77, N3. – P. 479-85; discussion 485.
288. De Logu, F. Pathways of CGRP Release from Primary Sensory Neurons / F. De Logu, R. Nassini, L. Landini, P. Geppetti // *Handb Exp. Pharmacol.* – 2018. doi: 10.1007/164_2018_145. [Epub ahead of print]

289. De Souza Carvalho, D., Barea, L.M., Kowacs, P.A., Fragoso, Y.D. Efficacy and tolerability of combined dipyrone, isometheptene and caffeine in the treatment of mild-to-moderate primary headache episodes / D. de Souza Carvalho, L.M. Barea, P.A. Kowacs, Y.D. Fragoso // *Expert Rev. Neurother.* – 2012. – Vol. 12. – P. 159-167.
290. De Vries, P. Pharmacological aspects of experimental headache models in relation to acute antimigraine therapy / P. De Vries, C.M. Villalon, P.R. Saxena // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 375. – P. 61-74.
291. Debruyne, F. Migraine presenting as chronic facial pain / F. Debruyne, L. Herroelen // *Acta Neurol. Belg.* – 2009. – Vol. 109. – P. 235-237.
292. Della Marca, G. Dysfunction of arousal systems in sleep-related migraine without aura / G. Della Marca [et al.] // *Cephalalgia.* – 2006. – Vol. 26, N7. – P. 857-864.
293. Demarquay, G. A causative role of vasodilation in migraine? / G. Demarquay // *No. Rev Neurol (Paris).* – 2014. – Vol. 170, N8-9. – P. 490-494.
294. Demarquay, G. Brainstem changes in 5-HT_{1A} receptor availability during migraine attack / G. Demarquay [et al.] // *Cephalalgia.* – 2011. – Vol. 31, N1. – P. 84-94.
295. Denuelle, M. Brainstem and hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks / M. Denuelle [et al.] // *Cephalalgia.* – 2004. – Vol. 24. – P.775-814.
296. Denuelle, M. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks / M. Denuelle [et al.] // *Headache.* – 2007. – Vol. 47. – P. 1418-1426.
297. Derry, C.J. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults / C.J. Derry, S. Derry, R.A. Moore // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – 12:CD009281.
298. Derry, S. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults / S. Derry, R.A. Moore // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – 4, CD008040.
299. Derry, S. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults / S. Derry, R. Rabbie, R.A. Moore // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – 4, CD008783.
300. Dhir, A. Propofol in the treatment of refractory migraine headaches / A. Dhir // *Expert Rev. Neurother.* – 2016 – Vol. 16. – P. 1007-1011.
301. Di Fiore, P. Transcutaneous supraorbital neurostimulation for the prevention of chronic migraine: a prospective, open-label preliminary trial / / P. Di Fiore [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2017. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. 201-206.
302. Di Fiore, P. Transcutaneous supraorbital neurostimulation for acute treatment of chronic migraine: open-label preliminary data / P. Di Fiore [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2018. – Vol. 39, Suppl. 1. – P. 163-164.

303. Di Monda, V. Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine versus sumatriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: a multicenter, randomized, crossover trial / V. Di Monda [et al.] // *Headache*. – 2003. – Vol. 43. – P. 835-844.
304. Di Stani, F. Atypical primary headache responding to finger pressure: possible involvement of the vagus nerve? / F. Di Stani [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2007. – Vol. 8. N1. – P. 60-62.
305. Diener, H.C. The efficacy and tolerability of a fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol, and caffeine in patients with severe headache: a post-hoc subgroup analysis from a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study / H.C. Diener, H. Peil, B. Aicher // *Cephalalgia*. – 2011. – Vol. 31, N14. – P. 1466-1476.
306. Diener, H.C. Use of a fixed combination of acetylsalicylic acid, acetaminophen and caffeine compared with acetaminophen alone in episodic tension-type headache: meta-analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover studies / H.C. Diener, M. Gold, M. Hagen // *J. Headache Pain*. – 2014. – Vol. 15. – P.76.
307. Diener, H.C. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine / H.C. Diener, A. Charles, P.J. Goadsby, D. Holle // *Lancet Neurol*. – 2015. – Vol. 14, N10. – P. 1010-1022.
308. Dodick, D. Central sensitization theory of migraine: clinical implications / D. Dodick, S. Silberstein // *Headache*. – 2006. – Vol. 46, Suppl. 4. – P. 182-191.
309. Dodick, D.W. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: Long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study / D.W. Dodick [et al.] // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35. – P. 344-358.
310. Dogrul, A. Differential mediation of descending pain facilitation and inhibition by spinal 5HT-3 and 5HT-7 receptors / A. Dogrul, M.H. Ossipov, F. Porreca // *Brain Res*. – 2009. – Vol. 1280. – P. 52-59.
311. Doly, S. Pre- and postsynaptic localization of the 5-HT7 receptor in rat dorsal spinal cord: immunocytochemical evidence / S. Doly [et al.] // *J. Comp. Neurol*. – 2005. – Vol. 490, N3. – P. 256-269.
312. Dong, Y.L. VGluT1- and GAD-immunoreactive terminals in synaptic contact with PAG-immunopositive neurons in principal sensory trigeminal nucleus of rat / Y.L. Dong, F.X. Zhang, Y.W. Pang, J.L. Li // *Acta Pharmacol. Sin*. – 2007. – Vol. 28, N2. – P. 180-184.
313. Donovan-Rodriguez, T. Evidence of a role for descending serotonergic facilitation in a rat model of cancer-induced bone pain / T. Donovan-Rodriguez, C.E. Urch, A.H. Dickenson // *Neurosci. Lett*. – 2006. – Vol. 393. – P. 237-242.
314. Dorr, A.E. Effect of vagus nerve stimulation and noradrenergic transmission / A.E. Dorr, G. Debonnel // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. – 2006. – Vol. 318. – P. 890-898.

315. D'Ostilio, K. Invasive and non-invasive electrical pericranial nerve stimulation for the treatment of chronic primary headaches / K. D'Ostilio, D. Magis // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2016. – Vol. 20, N11. – P. 61.
316. Doyle Strauss, L. Amitriptyline Dose and Treatment Outcomes in Specialty Headache Practice: A Retrospective Cohort Study / L. Doyle Strauss, E. Weizenbaum, E.W. Loder, P.B. Rizzoli // *Headache.* – 2016. – Vol, 56, N10. – P. 1626-1634.
317. Drafts, B.C. Identification of structures within GABAA receptor alpha subunits that regulate the agonist action of pentobarbital / B.C. Drafts, J.L.Fisher // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – Vol. 318, N3. – P. 1094-1101.
318. Eberhardt, M. Calcitonin gene-related peptide release from intact isolated dorsal root and trigeminal ganglia / M. Eberhardt [et al.] // *Neuropeptides.* – 2008. – Vol. 42, N3. – P. 311-317.
319. Ebersberger, A. Effect of sympathetic and parasympathetic mediators on the release of calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E from rat dura mater, in vitro / A. Ebersberger, H. Takac, F. Richter, H.G. Schaible // *Cephalalgia.* – 2006. – Vol. 26, N3. – P. 282-289.
320. Edelmayer, R.M. Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain / R.M. Edelmayer [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2009. – Vol. 65, N2. – P. 184-193.
321. Edvinsson, L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches / L. Edvinsson // *Cephalalgia.* – 2011. – Vol. 31. – P. 737-747.
322. Edvinsson, L. The CGRP Pathway in Migraine as a Viable Target for Therapies / L. Edvinsson // *Headache.* – 2018. – Vol. 58, Suppl. 1. – P. 33-47.
323. Edvinsson, L. Cerebral Blood Flow and Metabolism / L. Edvinsson, D. Krause. – Lippincott, Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002.
324. Edvinsson, L. Neurobiology in primary headaches / L. Edvinsson, R. Uddman // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 48. – P. 438-456.
325. Edvinsson, L. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment / L. Edvinsson, C.M. Villalón, A. MaassenVanDenBrink // *Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 136, N3. – P. 319-333.
326. Edwards, K.R. Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache / K.R.Edwards, J. Norton, M. Behnke // *Headache.* – 2001. – Vol. 41. – P. 976-980.
327. Eggers, A.E. New neural theory of migraine / A.E. Eggers // *Med. Hypot.* – 2001. – Vol. 56, N3. – P. 360-363.
328. Eikermann-Haerter, K. Animal models of migraine headache and aura / K. Eikermann-Haerter, M.A. Moskowitz // *Curr. Opin. Neurol.* – 2008. – Vol. 21, N3. – P. 294-300.

329. Eising, E. Cortical spreading depression causes unique dysregulation of inflammatory pathways in a transgenic mouse model of migraine / E. Eising [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2017. – Vol. 54, N4. – P. 2986-2996.
330. Eken, C. Critical reappraisal of intravenous metoclopramide in migraine attack: a systematic review and meta-analysis / C. Eken // *Am. J. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 33. – P. 331-337.
331. Elhusseiny, A. Muscarinic--but not nicotinic--acetylcholine receptors mediate a nitric oxide-dependent dilation in brain cortical arterioles: a possible role for the M5 receptor subtype / A. Elhusseiny, E. Hamel // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2000. – Vol. 20, N2. – P. 298-305.
332. Ernberg, M. Effect of propranolol and granisetron on experimentally induced pain and allodynia/hyperalgesia by intramuscular injection of serotonin into the human masseter muscle / M. Ernberg, T. Lundeberg, S. Kopp // *Pain.* – 2000. – Vol. 84. – P. 339-346.
333. Ernberg, M. Effects on muscle pain by intramuscular injection of granisetron in patients with fibromyalgia / M. Ernberg, T. Lundeberg, S. Kopp // *Pain.* – 2003. – Vol. 101, N 3. – P. 275-282.
334. Escobar, W. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats / W. Escobar [et al.] // *Eur. J. Pain.* – 2012. – Vol. 16. – P. 676-689.
335. Espí-López, G.V. Effectiveness of physical therapy in patients with tension-type headache: literature review / G.V. Espí-López [et al.] // *J. Jpn Phys. Ther. Assoc.* – 2014. – Vol. 17, N1. – P. 31-38.
336. Evans, A.R. Effects of vagal afferent nerve stimulation on noxious heat-evoked Fos-like immunoreactivity in the rat lumbar spinal cord / A.R. Evans, S.L. Jones, R.W. Blair // *J. Comp. Neurol.* – 1994. – Vol. 22. – P. 490-498.
337. Evans, R.W. A rational approach to the management of chronic migraine / R.W. Evans // *Headache.* – Vol. 53. – P. 168-176.
338. Farber, L. Physiology and pathophysiology of the 5-HT₃ receptor / L. Farber [et al.] // *Scand. J. Reum.* – 2004. – Vol. 119. – P. 2-8.
339. Farber, L. The neuronal 5-HT₃ receptor network after 20 years of research-evolving concepts in management of pain and inflammation / L. Farber [et al.] // *Eur. J. Pharm.* – 2007. – Vol. 560, N1. – P. 1-8.
340. Färber, L. Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT₃-receptor antagonist tropisetron. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients / L. Färber [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1-13.
341. Farinelli, I. Future drugs for migraine / I. Farinelli [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2009. – Vol. 4. – P. 367-373.

342. Farkas, B. Predictive validity of endpoints used in electrophysiological modelling of migraine in the trigeminovascular system / B. Farkas [et al.] // *Brain Res.* – 2015. – Vol. 1625. – P. 287-300.
343. FDA approves novel preventive treatment for migraine. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm608120.htm>
344. FDA Approves Vagus Nerve Stimulation Device for Cluster Headache – *Medscape* – Apr 18, 2017. [<https://www.medscape.com/viewarticle/878763>]
345. Feeney, R. Medication overuse headache due to butalbital., acetaminophen, and caffeine tablets / R. Feeney // *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* – 2016. – Vol. 30, N2. – P. 148-149.
346. Feistel, S. The calcitonin gene-related peptide receptor antagonist MK-8825 decreases spinal trigeminal activity during nitroglycerin infusion / S. Feistel, S. Albrecht, K. Messlinger // *J. Headache Pain.* – 2013. – Vol. 14. – P. 93.
347. Fendrich, Z. Metamizol – a new effective analgesic with a long history. Overview of its pharmacology and clinical use / Z. Fendrich // *Cas. Lek. Cesk.* – 2000. – Vol. 139. – P. 440-444.
348. Fernandez-de-las-Penas, C. Myofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine / C. Fernandez-de-las-Penas, M.L. Cuadrado, J.A. Pareja // *Cephalalgia.* – 2006a. – Vol. 26. – P. 1061-1070.
349. Fernandez-de-las-Penas, C. Myofascial trigger points and their relationship to headache clinical parameters in chronic tension-type headache / C. Fernandez-de-las-Penas [et al.] // *Headache.* – 2006b. – Vol. 47. – P. 662-672.
350. Fernández-de-las-Peñas, C. Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache / C. Fernández-de-las-Peñas [et al.] // *Cephalalgia.* – 2007. – Vol. 27, N5. – P. 383-393.
351. Fernández-de-las-Peñas, C. Cervical muscle co-activation in isometric contractions is enhanced in chronic tension-type headache patients / C. Fernández-de-las-Peñas, D. Falla, L. Arendt-Nielsen, D. Farina // *Cephalalgia.* – 2008. – Vol. 28. – P. 744-751.
352. Fernández-de-Las-Peñas, C. Bilateral widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in patients with cluster headache / C. Fernández-de-Las-Peñas [et al.] // *Headache.* – 2011. – Vol.51, N3. – P. 384-391.
353. Ferrari, A. Effective prophylactic treatments of migraine lower plasma glutamate levels / A. Ferrari [et al.] // *Cephalalgia.* – 2008. – Vol. 29, N4. – P. 423-429.
354. Ferrari, A. Glutamate receptor antagonists with the potential for migraine treatment / A. Ferrari, C. Rustichelli, C. Baraldi // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* – 2017. – Vol. 26, N12. – P. 1321-1330.

355. Ferrari, M.D. 5-HT₃ receptor antagonists and migraine therapy / M.D. Ferrari // *J Neurol.* – 1991. – Vol. 238. – P. 53-56.
356. Ferrari, M.D. Efficacy of ICS 205-930, a novel 5-hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) receptor antagonist, in the prevention of migraine attacks. A complex answer to a simple question. ICS 205-930 Migraine Study Group / M.D. Ferrari [et al.] // *Pain.* – 1991. – Vol. 45. – P. 283-291.
357. Fields, H.L. Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain / H.L. Fields // *Prog. Brain Res.* – 2000. – Vol. 122. – P. 245-253.
358. Fields, H.L. Central nervous system mechanisms of pain modulation / H.L. Fields, A.I. Basbaum, M.M. Heinricher // *Textbook of Pain* / Eds. S.B. McMahon, M. Koltzenburg. – 5th edition. – Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone, 2006. – P. 125-142.
359. Fischer, M.J. The nonpeptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS lowers the activity of neurons with meningeal input in the rat spinal trigeminal nucleus / M.J. Fischer, S. Koulchitsky, K. Messlinger // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25, N25. – P. 5877-5883.
360. Fisher, M.T. Activation of alpha6-containing GABA_A receptors by pentobarbital occurs through a different mechanism than activation by GABA / M.T. Fisher, J.L. Fisher // *Neurosci Lett.* – 2010. – Vol. B471, N3. – P. 195-199.
361. Fiumana, E. Carbon monoxide mediates vasodilator effects of glutamate in isolated pressurized cerebral arterioles of newborn pigs / E. Fiumana, H. Parfenova, J.H. Jaggar, C.W. Leffler // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284, N4. – P. 1073-1079.
362. Follesa, P. Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain / P. Follesa [et al.] // *Brain Res.* – 2007. – Vol. 1179. – P. 28-34.
363. Fontaine, D. Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation / D. Fontaine [et al.] // *Cephalalgia.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1101-1105.
364. Fontaine, D. Occipital nerve stimulation improves the quality of life in medically-intractable chronic cluster headache: Results of an observational prospective study / D. Fontaine [et al.] // *Cephalalgia.* – 2017. – Vol. 37, N12. – P. 1173-1179.
365. Ford, A.C. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis / A.C. Ford [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1831-1843.
366. Fox, A.W. Time-series data and the «migraine generator» / A.W. Fox // *Headache.* – 2005. – Vol. 45, N7. – P.920-925.
367. Fozard, J.R. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) and the initiation of migraine: new perspectives / J.R. Fozard, H.O. Kalkman // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 350, N3. – P. 225-229.

368. Franzini, A. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series / A. Franzini, P. Ferroli, M. Leone, G. Broggi // *Neurosurg.* – 2003. – Vol. 52. – P.1095-1099.
369. Franzini, A. Feasibility of simultaneous vagal nerve and deep brain stimulation in chronic cluster headache: case report and considerations / A. Franzini [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 30, Suppl. 1. – P.S137-S139.
370. Freitag, F.G. Divalproex in the treatment of migraine / F.G. Freitag // *Psychopharmacol. Bull.* – 2003. – Vol. 37, Suppl. 2. – P. 98-115.
371. Freitag, F.G. Preventative treatment for migraine and tension-type headaches : do drugs having effects on muscle spasm and tone have a role? / F.G. Freitag // *CNS Drugs.* – 2003. – Vol. 17, № 6. – P. 373-381.
372. Fu, Y. PKA and ERK, but not PKC, in the amygdale contribute to pain-related synaptic plasticity and behavior / Fu Y. [et al.] // *Mol. Pain.* – 2008. –Vol. 4. – P. 26.
373. Fukushima, T. Facilitatory actions of serotonin type 3 receptors on GABAergic inhibitory synaptic transmission in the spinal superficial dorsal horn / T. Fukushima [et al.] // *J. Neurophysiol.* – 2009. – Vol. 102. – P. 1459-1471.
374. Furuta, T. Inhibitory gating of vibrissal inputs in the brainstem / T. Furuta [et al.]// *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28, N8. – P.1789-1797.
375. Fusco, M. Neurogenic inflammation in primary headaches / M. Fusco [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2003. – Vol. 24, № 2. – P. 61-64.
376. Gaffigan, M.E. A Randomized Controlled Trial of Intravenous Haloperidol vs. Intravenous Metoclopramide for Acute Migraine Therapy in the Emergency Department / M.E. Gaffigan [et al.] // *J. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 49, N3. – P. 326-334.
377. Gallai, V. Glutamate and nitric oxide pathway in chronic daily headache: evidence from cerebrospinal fluid / V. Gallai V. [et al.] // *Cephalalgia.* – 2003. – Vol. 23, N3. – P. 166-174.
378. Gao, K. Serotonergic Raphe magnus cells that respond to noxious tail heat are not ON or OFF cells / K. Gao, P. Mason // *J. Neurophysiol.* – 2000. – Vol. 84. – P.1719-1725.
379. Garcia-Leiva, J.M. Effectiveness of ropivacaine trigger points inactivation in the prophylactic management of patients with severe migraine / J.M. Garcia-Leiva [et al.] // *Pain Med.* – 2007. – Vol. 8. – P. 65-70.
380. Gardell, L.R. Enhanced evoked excitatory transmitter release in experimental neuropathy requires descending facilitation / L.R. Gardell [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – P.8370-79.
381. Garnock-Jones, K.P. Dextromethorphan/quinidine: in pseudobulbar affect / Garnock-Jones, K.P. // *CNS Drugs.* – 2011. – Vol. 25. – P. 435-445.

382. Garza, I. Tonabersat: a cortical spreading depression inhibitor as potential pharmacologic prophylaxis in migraine with aura / I. Garza // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2010. – Vol. 10, N1. – P. 7-9.
383. Gaul, C. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study / C. Gaul [et al.] ; PREVA Study Group // *Cephalalgia.* – 2016. – Vol. 36, N6. – P. 534-546.
384. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global., regional., and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16, Issue 11. – P. 877-897.
385. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global., regional., and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / *Lancet.* – 2017. – Vol. 390, Issue 10100. – P. 1211-1259.
386. Gelfand, A.A. Migraine and multiple sclerosis: Epidemiology and approach to treatment / A.A. Gelfand, J.M. Gelfand, P.J. Goadsby // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2013. – Vol. 2, N2. – P. 73-9.
387. Gellynck, E. Cloning, genomic organization and functionality of 5-HT(7) receptor splice variants from mouse brain / E. Gellynck [et al.] // *Gene.* – 2008. – Vol. 426, N1-2. – P. 23-31.
388. Geppetti, P. Antidromic vasodilatation and the migraine mechanism / P. Geppetti, E. Rossi, A. Chiarugi, S. Benemei // *J. Headache Pain.* – 2012. – Vol. 13, N2. – P. 103-111.
389. Géraud, G. Positron emission tomographic studies of migraine / G. Géraud [et al.] // *Rev. Neurol.* – 2005. – Vol. 161, N6-7. – P. 666-670.
390. Gericke, A. Identification of the muscarinic acetylcholine receptor subtype mediating cholinergic vasodilation in murine retinal arterioles / A. Gericke [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52, N10. – P. 7479-7484.
391. Gfrerer, L. Surgical treatment of migraine headaches / L. Gfrerer, B. Guyuron // *Acta Neurol. Belg.* – 2017. – Vol. 117, N1. – P. 27-32.
392. Ghelardini, C. Caffeine induces central cholinergic analgesia / C. Ghelardini, N. Galeotti, A. Bartolini // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 356. – P. 590-595.
393. Gilmore, B. Treatment of acute migraine headache / B. Gilmore, M. Michael // *Am. Fam. Physician.* – 2011. – Vol. 83. – P. 271-280.
394. Gilron, I. A randomized, controlled trial of high-dose dextromethorphan in facial neuralgias / I. Gilron [et al.] // *Neurology.* – 2000. – Vol. 55, N7. – P. 964-971.

395. Glaros, A.G. Headache and temporomandibular disorders: evidence for diagnostic and behavioural overlap / A.G. Glaros, D. Urban, J. Locke // *Cephalalgia*. – 2007. – Vol. 27. – P. 542-549.
396. Goadsby, P.J. Inhibition of trigeminal neurones after intravenous administration of naratriptan through an action at 5-hydroxy-tryptamine (5-HT(1B/1D)) receptors / P.J. Goadsby, Y. Knight // *Br. J. Pharm.* – 1997. – Vol. 122, N5. – P. 918-922.
397. Goadsby, P.J. Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat / P.J. Goadsby, Y.E. Knight, K.L. Hoskin // *Pain*. – 1997. – Vol. 73. – P. 23-28.
398. Goadsby, P.J. Serotonin inhibits trigeminal nucleus activity evoked by craniovascular stimulation through a 5HT1B/1D receptor: a central action in migraine? / P.J. Goadsby, K.L. Hoskin // *Ann. Neurol.* – 1998. – Vol. 43. – P. 711-718.
399. Goadsby, P.J. Animal models of migraine: which model, why and for what? / P.J. Goadsby // *Migraine and headache pathophysiology* / Ed. L. Edvinsson. – London: Martin Dunitz, 1999. – P. 155-169.
400. Goadsby, P.J. Glutamatergic transmission in the trigeminal nucleus assessed with local blood flow / P.J. Goadsby, J.D. Classey // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 875, N1-2. – P. 119-124.
401. Goadsby, P.J. Evidence for postjunctional serotonin (5-HT₁) receptors in the trigeminocervical complex / P.J. Goadsby, S. Akerman, R.J. Storer // *Ann. Neurol.* – 2001a. – Vol. 50. – P. 804-807.
402. Goadsby, P.J. SUNCT syndrome or trigeminal neuralgia with lacrimation / P.J. Goadsby, M.S. Matharu, C.J. Boes // *Cephalalgia*. – 2001b. – Vol. 21. – P.82-83.
403. Goadsby, P.J. Adenosine A₁ receptor agonists inhibit trigeminovascular nociceptive transmission / P.J. Goadsby [et al.] // *Brain*. – 2002. – Vol. 125. – P. 1392-1401.
404. Goadsby, P.J. Evidence for serotonin (5-HT)_{1B}, 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input / P.J. Goadsby, J.D. Classey // *Neuroscience*. – 2003. – Vol. 122, N2. – P. 491-498.
405. Goadsby, P.J. Migraine, Allodynia, Sensitisation and All of That.... / P.J. Goadsby // *Eur. Neurol.* – 2005a. – Vol. 53, Suppl.1. – P. 10-16.
406. Goadsby, P.J. Can we develop neurally acting drugs for the treatment of migraine? / P.J. Goadsby // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2005b. – Vol. 4. – P. 741-750.
407. Goadsby, P.J. Serotonin receptor ligands: treatments of acute migraine and cluster headache / P.J. Goadsby // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2007. – N177. – P. 129-143.
408. Goadsby, P.J. Occipital nerve stimulation for headache: mechanisms and efficacy / P.J. Goadsby, T. Bartsch, D.W. Dodick // *Headache*. – 2008. – Vol. 48, N2. – P. 313-318.

409. Goadsby P.J. Pathophysiology and treatment of trigeminal autonomic cephalalgias / P.J. Goadsby, A.S. Cohen // *Schmerz*. – 2008. – Vol. 22, N1. – P. 7-10.
410. Goadsby, P.J. Neurobiology of migraine / P.J. Goadsby, A.R. Chabrit, A.P. Andreou, S. Akerman // *Neuroscience*. – 2009. – Vol. 161. – P. 327-341.
411. Goadsby, P.J. Pathophysiology of migraine / P.J. Goadsby // *Ann Indian Acad Neurol*. – 2012. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. S15-22.
412. Goadsby, P.J. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study / P.J. Goadsby [et al.] // *Cephalalgia*. – 2014. – Vol. 34, N12. – P. 986-993.
413. Goadsby, P.J. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing / P.J. Goadsby [et al.] // *Physiol Rev*. – 2017. – Vol. 97, N2. – P. 553-622.
414. Goadsby, P.J. Migraine Therapy: Current Approaches and New Horizons / P.J. Goadsby, P.R. Holland // *Neurotherapeutics*. – 2018. – Vol. 15, N2. – P. 271-273.
415. Goadsby, P.J. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study // P.J. Goadsby [et al.] // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38, N5. – P. 959-969.
416. Goldstein, D.J. Selective serotonin 1F (5-HT(1F)) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial / D.J. Goldstein [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358, Issue 9289. – P. 1230-1234.
417. Gonçalves, A.L. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention / A.L. Gonçalves [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2016. – Vol. 87, N10. – P. 1127-1132.
418. Gonçalves, D.A. Headache and symptoms of temporomandibular disorder: an epidemiological study / D.L. Gonçalves [et al.] // *Headache*. – 2010. – Vol. 50. – P. 231-241.
419. Goncalves, L. Pronociceptive changes in response properties of rostroventromedial medullary neurons in a rat model of peripheral neuropathy / L. Goncalves, A. Almeida, A. Pertovaara // *Eur. J. Neurosci*. – 2007. – Vol. 26. – P. 2188-2195.
420. González de la Aleja, J. Higher glutamate to glutamine ratios in occipital regions in women with migraine during the interictal state / González de la Aleja J. [et al.] // *Headache*. 2013. – Vol. 53, N2. – P. 365-375.
421. González-Hernández, A. Heteroreceptors Modulating CGRP Release at Neurovascular Junction: Potential Therapeutic Implications on Some Vascular-Related Diseases / A. González-Hernández [et al.] // *Biomed. Res Int*. – 2016. – 2056786. doi: 10.1155/2016/2056786.

422. González-Hernández, A. Side effects associated with current and prospective antimigraine pharmacotherapies / A. González-Hernández, B.A. Marichal-Cancino, A. MaassenanDenBrink, C.M. Villalón // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* – 2018. – Vol. 14, N1. – P. 25-41.
423. Goto, T. Neuropeptides and ATP signaling in the trigeminal ganglion / T. Goto, H. Iwai, E. Kuramoto, A. Yamanaka // *Jpn Dent. Sci. Rev.* – 2017. – Vol. 53, N4. – P. 117-124.
424. Gottselig, R. Noxious chemical stimulation of rat facial mucosa increases intracranial blood flow through a trigemino-parasympathetic reflex: an experimental model for vascular dysfunctions in cluster headache / R. Gottselig, K. Messlinger // *Cephalalgia.* – 2004. – Vol. 24, N3. – P. 206-214.
425. Graff-Radford, S.B. Temporomandibular disorders and headache / S.B. Graff-Radford // *Dent. Clin. North Am.* – 2007. – Vol. 51. – P. 129-144.
426. Graff-Radford, S.B. Headache or facial pain attributed to disorders of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth, or other facial or cranial structures / S.B. Graff-Radford // *Handb Clin. Neurol.* – 2010. – Vol. 97. – P. 643-655.
427. Graff-Radford, S.B. Temporomandibular disorders and headaches / S.B. Graff-Radford, J.P. Bassiur // *Neurol. Clin.* – 2014. – Vol. 32, N2. – P. 525-537.
428. Graff-Radford, S.B. Temporomandibular Disorders and Headache / S.B. Graff-Radford, J.J. Abbott // *Oral. Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 28, N3. – P. 335-349.
429. Grazzi, L. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS) as mini-prophylaxis for menstrual/menstrually related migraine: an open-label study / L. Grazzi [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2016. – Vol. 17, N1. – P. 91.
430. Grazzi, L. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) as symptomatic treatment of migraine in young patients: a preliminary safety study / L. Grazzi [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2017. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. 197-199.
431. Grazzi, L. Practical and clinical utility of non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the acute treatment of migraine: a post hoc analysis of the randomized, sham-controlled, double-blind PRESTO trial / L. Grazzi [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2018. – Vol. 19, N1. – P. 98.
432. Green, A.L. Deep brain stimulation for neuropathic cephalalgia / A.L. Green [et al.] // *Cephalalgia.* – 2006. – Vol. 26, N5. – P. 561-567.
433. Green, G.M. An excitatory role for 5HT in spinal inflammatory nociceptive transmission; state-dependent actions via dorsal horn 5-HT(3) receptors in the anaesthetized rat / G.M. Green, J. Scarth, A. Dickenson // *Pain.* – 2000. – Vol. 89. – P. 81-88.
434. Grimaldi, D. Migraine. Treating acute migraine in the emergency department / D. Grimaldi, P. Cortelli // *Nat. Rev. Neurol.* – 2009. – Vol. 5, N10. – P. 529-531.

435. Gross, S.G. Dental presentations of cluster headaches / S.G. Gross // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2006. – Vol. 10. – P. 126-129.
436. Groves, D.A. Recordings from the rat locus coeruleus during acute vagal nerve stimulation in the anaesthetised rat / D.A. Groves, E.M. Bowman, V.J. Brown // *Neurosci Lett.* – 2005. – Vol. 379, N3. – P. 174-179.
437. Gupta, M. Therapeutic options in the management of headache attributed to rhinosinusitis / M. Gupta, S.D. Silberstein // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2005. – Vol. 6. – P. 715-722.
438. Gupta, R. A report of cranial autonomic symptoms in migraineurs / R. Gupta, M.S. Bhatia // *Cephalalgia.* – 2007. – Vol. 27, N1. – P. 22-28.
439. Gupta, S. The relevance of preclinical research models for the development of antimigraine drugs: focus on 5-HT(1B/1D) and CGRP receptors / S. Gupta, C.M. Villalón // *Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 128, N1. – P. 170-190.
440. Gupta, D. 5HT3 receptors: Target for new antidepressant drugs / D. Gupta, V. Prabhakar, M. Radhakrishnan // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2016. – Vol. 64. – P. 311-325.
441. Guy, N. Both oral and caudal parts of the spinal trigeminal nucleus project to the somatosensory thalamus in the rat / N. Guy, M. Chalus, R. Dallel, D.L. Voisin // *Eur. J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 21, N3. – P. 741-754.
442. Hagen, K. The epidemiology of headache disorders: a face-to-face interview of participants in HUNT4 / K. Hagen [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2018. – Vol. 19, N1. – P. 25.
443. Halker, R.B. ACE and ARB Agents in the Prophylactic Therapy of Migraine-How Effective Are They? / R.B. Halker, A.J. Starling, B.B. Vargas, T.J. Schwedt // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2016. – Vol. 18, N4. – P.15. doi: 10.1007/s11940-016-0397-2.
444. Hamada, J. Pathophysiology of migraine-migraine generator / J. Hamada // *Rinsho Shinkeigaku.* – 2008. – Vol. 48, N11. – P. 857-860.
445. Hamel, E. The biology of serotonin receptors: focus on migraine pathophysiology and treatment / E. Hamel // *Can. J. Neurol. Sci.* – 1999. – Vol. 26, Suppl. 3. – P. S2-6.
446. Hamel, E. Cholinergic modulation of the cortical microvascular bed / E. Hamel // *Prog. Brain Res.* – 2004. – Vol. 145. – P. 171-178.
447. Hamel, E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications / E. Hamel // *Cephalalgia.* – 2007. – Vol. 27, N11. – P. 1293-1300.
448. Han, S.M. GABAA receptor-mediated tonic currents in substantia gelatinosa neurons of rat spinal trigeminal nucleus pars caudalis / S.M. Han, D.H. Youn // *Neurosci Lett.* – 2008. – Vol. 441, N3. – P. 296-301.

449. Hanoun, N. Dihydroergotamine and its metabolite, 8'-hydroxy-dihydroergotamine, as 5-HT_{1A} receptor agonists in the rat brain / N. Hanoun [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 139, N2. – P. 424-434.
450. Hargreaves K.M. Intrinsic regulation of CGRP release by dental pulp sympathetic fibers / K.M. Hargreaves, W.R. Bowles, D.L. Jackson // *J. Dent. Res.* – 2003. – Vol. 82, N5. – P. 398-401.
451. Harriott, A.M. Serotonin type 1D receptors (5HTR) are differentially distributed in nerve fibres innervating craniofacial tissues / A.M. Harriott, M.S. Gold // *Cephalalgia.* – 2008. – Vol. 28, N9. – P. 933-944.
452. Hawkins, J.L. Vagus nerve stimulation inhibits trigeminal nociception in a rodent model of episodic migraine / J.L. Hawkins, L.E. Cornelison, B.A. Blankenship, P.L. Durham // *Pain Rep.* – 2017. – Vol. 2, N6. – P.e628.
453. Hay, D.L. CGRP and its receptors / D.L. Hay, C.S. Walker // *Headache.* – 2017. – Vol. 57, N4. – P. 625-636.
454. Hayasaki, H. A local GABAergic system within rat trigeminal ganglion cells / H. Hayasaki [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 23, N3. – P. 745-757.
455. Hayasaki, H. Heterogenous GABA(B) receptor-mediated pathways are involved in the local GABAergic system of the rat trigeminal ganglion: possible involvement of KCTD proteins / H. Hayasaki, Y. Sohma, K. Kanbara, Y. Otsuki // *Neuroscience.* – 2012. – Vol. 218. – P. 344-358.
456. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // *Cephalalgia.* – 2018. – Vol. 38, N1. – P. 1-211.
457. Hedlund, P.B. The 5-HT₇ receptor and disorders of the nervous system: an overview / P.B. Hedlund // *Psychopharmacology (Berl).* – 2009. – Vol. 206, N3. – P. 345-354.
458. Hendriksen, E. Mast cells in neuroinflammation and brain disorders / E. Hendriksen, D. van Bergeijk, R.S. Oosting, F.A. Redegeld // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2017. – Vol. 79. – P. 119-133.
459. Henry, K.A. Memantine for the prophylaxis of chronic tension-type headache / K.A. Henry // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2009. – Vol. 13. – P. 423-424.
460. Henry, T.R. Acute vagus nerve stimulation selectively alters blood flow in somatosensory and limbic cortex and the cerebellum of patients with complex partial seizures / T.R. Henry [et al.] // *Epilepsia.* – 1997. – Vol. 38, Suppl. 8. – P. 144.
461. Herbert, H. Organization of medullary adrenergic and noradrenergic projections to the periaqueductal gray matter in the rat / H. Herbert, C.B. Saper // *J. Comp. Neurol.* – 1992. – Vol. 315. – P. 34-52.

462. Hernández, N. Antinociception induced by PAG-microinjected dipyron (metamizol) in rats: involvement of spinal endogenous opioids / N. Hernández, H. Vanegas // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 896. – P. 175-178.
463. Hewitt, D.J. The use of NMDA-receptor antagonists in the treatment of chronic pain / D.J. Hewitt // *Clin. J. Pain.* – 2000. – Vol. 16, Suppl. – P. S73-79.
464. Hinz, B. Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic / B. Hinz [et al.] // *FASEB J.* – 2007. – Vol. 21. – P. 2343-2351.
465. Hirata, H. GABA(A) receptor activation modulates corneal unit activity in rostral and caudal portions of trigeminal subnucleus caudalis / H. Hirata, K. Okamoto, D.A. Bereiter // *J. Neurophysiol.* – 2003. – Vol. 90, N5. – P. 2837-2849.
466. Hoffmann, J. Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? / J. Hoffmann, A. Reuber // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2013. – Vol. 17, N10. P. 370.
467. Hoffmann, J. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache / J. Hoffmann, S.M. Baca, S. Akerman // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2017 Jan 1:271678X17733655. doi: 10.1177/0271678X17733655. [Epub ahead of print]
468. Hoffmann, J. Glutamate and Its Receptors as Therapeutic Targets for Migraine / J. Hoffmann, A. Charles // *Neurotherapeutics.* – 2018. – Vol. 15, N2. – P. 361-370.
469. Holland, P.R. Orexin 1 Receptor Activation Attenuates Neurogenic Dural Vasodilation in an Animal Model of Trigemino-vascular Nociception / P.R. Holland, S. Akerman, P.J. Goadsby // *JPET.* – 2005a. – Vol. 315, N3. – P.1380-1385.
470. Holland, P.R. Hypothalamic neurons that contain orexin A and B express c-Fos in response to superior sagittal sinus stimulation in the cat / P.R. Holland [et al.] // *Cephalalgia.* – 2005b. – Vol. 25. – P.1194-1195.
471. Holland, P.R. Modulation of nociceptive dural input to the trigeminal nucleus caudalis via activation of the orexin 1 receptor in the rat / P.R. Holland, S. Akerman, P.J. Goadsby // *Eur. J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 24, N10. – P. 2825-2833.
472. Holland, P. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches / P. Holland, P.J. Goadsby // *Headache.* – 2007. – Vol. 47. N6. – P. 951-962.
473. Holland, P.R. Cluster headache, hypothalamus, and orexin / P.R. Holland, P.J. Goadsby // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2009. – Vol.13, N2. – P.147-154.
474. Holland, P.R. Cortical spreading depression-associated cerebral blood flow changes induced by mechanical stimulation are modulated by AMPA and GABA receptors / P.R. Holland, S. Akerman, P.J. Goadsby // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30, N5. – P. 519-527.

475. Holland, P.R. Targeted CGRP Small Molecule Antagonists for Acute Migraine Therapy / P.R. Holland, P.J. Goadsby // *Neurotherapeutics*. – 2018. – Vol. 15, N2. – P. 304-312.
476. Holland, P.R. The role of the brainstem in migraine: Potential brainstem effects of CGRP and CGRP receptor activation in animal models / P.R. Holland, C. Saengjaroentham, M. Vila-Pueyo // *Cephalalgia*. – 2018. Jan 1:333102418756863. doi: 10.1177/0333102418756863. [Epub ahead of print]
477. Holle, D. The electrophysiology of cluster headache / D. Holle, M. Obermann, Z. Katsarava // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2009. – Vol.13, N2. – P.155-159.
478. Holle-Lee, D. Noninvasive vagus nerve stimulation in the management of cluster headache: clinical evidence and practical experience / D. Holle-Lee, C. Gaul // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2016. – Vol. 9, N3. – P. 230-234.
479. Holmberg, M. Regional distribution of α_2 C-adrenoceptors in brain and spinal cord of control mice and transgenic mice overexpressing the α_2 C-subtype: an autoradiographic study with [3H]RX821002 and [3H]rauwolscine / M. Holmberg, V. Fagerholm, M. Scheinin // *Neuroscience*. – 2003. – Vol. 117. – P. 875-898.
480. Hord, E.D. The Effect of Vagus Nerve Stimulation on Migraines / E.D. Hord [et al.] // *The Journal of Pain*. – 2003. – Vol. 4, N9. – P. 530-534.
481. Hoskin, K.L. Comparison of more and less lipophilic serotonin (5HT_{1B/1D}) agonists in a model of trigeminovascular nociception in cat / K.L. Hoskin, P.J. Goadsby // *Exp. Neurol.* – 1998. – Vol. 150, N1. – P. 45-51.
482. Hoskin, K.L. Exposure and isolation of the superior sagittal sinus elicits Fos in the trigeminal nucleus caudalis and dorsal horn of the cervical spinal cord: how long should you wait? / K.L. Hoskin, P.J. Goadsby // *Brain Research*. – 1999. – Vol. 824. – P.133-135.
483. Hoskin K.L., Bulmer D.C.E., Lasalandra M. et al. Fos expression in the midbrain periaqueductal grey after trigeminovascular stimulation / K.L. Hoskin [et al.] // *J. Anat.* – 2001. – Vol. 198. – P. 29-35.
484. Hoskin, K.L. The 5 hydroxytryptamine 1B/1D/1F receptor agonists eletriptan and naratriptan inhibit trigeminovascular input to the nucleus tractus solitarius in the cat / K.L. Hoskin, G.A. Lambert, C. Donaldson, A.S. Zagami // *Brain Res.* – 2004. – Vol. 998. – P. 91-99.
485. Hosoi, T. Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1 β expression in the brain and activates HPA axis / T. Hosoi, Y. Okuma, Y. Nomura // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2000. – Vol. 279, N1. – P. R141-147.
486. Hossaini, M. Distribution of glycine/GABA neurons in the ventromedial medulla with descending spinal projections and evidence for an ascending glycine/GABA projection / M. Hossaini, J.A. Goos, S.K. Kohli, J.C. Holstege // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N4. – P.e35293.

487. Hou, C.H. Dextromethorphan, 3-methoxymorphinan, and dextrorphan have local anaesthetic effect on sciatic nerve blockade in rats / C.H. Hou [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 544, N1-3. – P. 10-16.
488. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
489. Hu, W.P. Substance P potentiates 5-HT₃ receptor-mediated current in rat trigeminal ganglion neurons / W.P. Hu [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2004. – Vol. 365. – P. 147-152.
490. Hu, W.P. Bradykinin potentiates 5-HT₃ receptor-mediated current in rat trigeminal ganglion neurons / W.P. Hu [et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2005. – Vol. 26. – P. 428-434.
491. Huang, H.H. Non-sinusitis-related rhinogenous headache: a ten-year experience / H.H. Huang [et al.] // *Am. J. Otolaryngol.* – 2008. – Vol. 29. – P. 326-333.
492. Huang, J. 5-HT_{3A} receptor subunit is expressed in a subpopulation of GABAergic and enkephalinergic neurons in the mouse dorsal spinal cord / J. Huang [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2008. – Vol. 441. – P. 1-6.
493. Ikeda, K. Scopolamine-induced migraine like headache / K. Ikeda [et al.] // *Intern Med.* – 2009. – Vol. 48, N9. – P. 681-685.
494. Ikeda, T. Differential rostral projections of caudal brainstem neurons receiving trigeminal input after masseter inflammation / T. Ikeda [et al.] // *J. Comp. Neurol.* – 2003. – Vol. 465, N2. – P. 220-233.
495. Iliakis, B. Electron microscopy of immunoreactivity patterns for glutamate and gamma-aminobutyric acid in synaptic glomeruli of the feline spinal trigeminal nucleus (Subnucleus Caudalis) / B. Iliakis [et al.] // *J. Comp. Neurol.* – 1996. – Vol. 366, N3. – P. 465-477.
496. Imbe, H. Masseteric inflammation-induced Fos protein expression in the trigeminal interpolaris/caudalis transition zone: contribution of somatosensory-vagal-adrenal integration / H. Imbe, R. Dubner, K. Ren // *Brain Res.* – 1999. – Vol. 845, N2. – P. 165-175.
497. Irimia, P. Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias / P. Irimia [et al.] // *Cephalalgia.* – 2008. – Vol. 28. – P. 626-630.
498. Irwin, S.L. Transcranial Magnetic Stimulation for Migraine Prevention in Adolescents: A Pilot Open-Label Study / S.L. Irwin [et al.] // *Headache.* – 2018. – Vol. 58, N5. – P. 724-731.
499. Isaak, A. Neuronal nitric oxide synthase is involved in the induction of nerve growth factor-induced neck muscle nociception / A. Isaak, J. Ellrich // *Headache.* – 2011. – Vol. 51, N5. – P. 734-743.
500. Jackson, J.L. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis / J.L. Jackson [et al.] // *BMJ.* – 2010. – Vol. 341. – P. c5222.
501. Jacobs, B. Neurovascular contributions to migraine: Moving beyond vasodilation / B. Jacobs, G. Dussor // *Neuroscience.* – 2016. – Vol. 338. – P. 130-144.

502. Jakubowski, M. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors / M. Jakubowski [et al.] // *Headache*. – 2005. – Vol. 45. – P. 850-861.
503. Jakubowski, M. Sensitization of central trigeminovascular neurons: blockade by intravenous naproxen infusion / M. Jakubowski [et al.] // *Neuroscience*. – 2007. – Vol. 148. – P. 573-583.
504. Jarrar, R.G. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache / R.G. Jarrar, D.F. Black, D.W. Dodick, D.H. Davis // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60. – P. 1360-1362.
505. Jayawardena, A.D.L. Headaches and facial pain in rhinology / A.D.L. Jayawardena, R. Chandra // *Am. J. Rhinol. Allergy*. – 2018. – Vol. 32, N1. – P. 12-15.
506. Jelencsik I., Ertsey C. // *Molecular Pathomechanisms and New Trends in Drug Research* / Eds. Kéri G. and Toth I. – NW: CRC Press, 2002. – P. 334-349.
507. Jenkins, B. Neurostimulation for primary headache disorders, part 1: pathophysiology and anatomy, history of neuromodulation in headache treatment, and review of peripheral neuromodulation in primary headaches / B. Jenkins, S.J. Tepper // *Headache*. – 2011a. – Vol. 51. – P. 1254-1266.
508. Jeong, H.J. Sumatriptan inhibits synaptic transmission in the rat midbrain periaqueductal grey / H.J. Jeong [et al.] // *Molec. Pain*. – 2008. – Vol. 4. – P.54-64.
509. Johnson, K.W. Serotonin in migraine: theories, animal models and emerging therapies / K.W. Johnson, L.A. Phebus, M.L. Cohen // *Prog. Drug. Res.* – 1998. – Vol. 51. – P. 219-244.
510. Johnson, K.W. Neurogenic dural protein extravasation induced by meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) involves nitric oxide and 5-HT_{2B} receptor activation / K.W. Johnson [et al.] // *Cephalalgia*. – 2003. – Vol. 23, N2. – P. 117-123.
511. Johnstone, C.S. Occipital nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia-eight case studies / C.S. Johnstone, R. Sundaraj // *Neuromodulation*. – 2006. – Vol. 9. – P. 41-47.
512. Jones, E.G. A pain in the thalamus / E.G. Jones // *Pain*. – 2002. – Vol.108, N1-2. – P.102-104.
513. Jones, N.S. Sinus headaches: avoiding over- and mis-diagnosis / N.S. Jones // *Expert. Rev. Neurother.* – 2009. – Vol. 9. – P. 439-444.
514. Juan, Y. Migraine prevention with percutaneous mastoid electrical stimulator: A randomized double-blind controlled trial / Y. Juan [et al.] // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37, N13. – P.1248-1256.
515. Juhasz, G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack / G.Juhasz [et al.] // *Cephalalgia*. – 2005. – Vol. 25, N3. – P. 179-183.

516. Jung, K.T. Effects of Palonosetron, a 5-HT₃ Receptor Antagonist, on Mechanical Allodynia in a Rat Model of Postoperative Pain / K.T. Jung [et al.] // *Korean J. Pain.* – 2013. – Vol. 26. – P.125-129.
517. Juszczak, G.R. Properties of gap junction blockers and their behavioural, cognitive and electrophysiological effects: animal and human studies / G.R. Juszczak, A.H. Swiergiel // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 33. – P. 181-198.
518. Kagan, R. Hypothalamic and basal ganglia projections to the posterior thalamus: possible role in modulation of migraine headache and photophobia / R. Kagan, V. Kainz, R. Burstein, R. Nosedá // *Neuroscience.* – 2013. –Vol. 248. – P. 359-368.
519. Kalita, J. Is lack of habituation of evoked potential a biological marker of migraine? / J. Kalita, S.K.Bhoi, U.K. Misra // *Clin. J. Pain.* – 2014. – Vol. 30. – P. 724-729.
520. Kalita, J. Amitriptyline vs divalproate in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial / J. Kalita, S.K. Bhoi, U.K. Misra // *Acta Neurol. Scand.* – 2013. Feb 13. doi: 10.1111/ane.12081. [Epub ahead of print]
521. Kalkman, H.O. Is migraine prophylactic activity caused by 5-HT_{2B} or 5-HT_{2C} receptor blockade? / H.O. Kalkman // *Life Sci.* – 1994. – Vol. 54, N10. – P. 641-644.
522. Kamel, I.R. N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists--S(+)-ketamine, dextrorphan, and dextromethorphan--act as calcium antagonists on bovine cerebral arteries / I.R. Kamel [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2008. – Vol. 20. – P. 241-248.
523. Kanu, A. Roles of glia limitans astrocytes and carbon monoxide in adenosine diphosphate-induced pial arteriolar dilation in newborn pigs / A. Kanu, C.W. Leffler // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40, N3. – P. 930-935.
524. Kari, E. Treatment of sinus headache as migraine: the diagnostic utility of triptans / E. Kari, J.M. DelGaudio // *Laryngoscope.* – 2008. – Vol. 118. – P. 2235-2239.
525. Karimi, N. Single-dose intravenous sodium valproate (Depakine) versus dexamethasone for the treatment of acute migraine headache: a double-blind randomized clinical trial / N. Karimi, M. Tavakoli, J.Y. Charati, M. Shamsizade // *Clin. Exp. Emerg. Med.* – 2017. – Vol. 4, N3. – P. 138-145.
526. Kato, G. Direct GABAergic and glycinergic inhibition of the substantia gelatinosa from the rostral ventromedial medulla revealed by in vivo patch-clamp analysis in rats / G. Kato [et al.] // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26, N6. – P. 1787-1794.
527. Katzung, B.G. *Basic and Clinical Pharmacology* / B.G. Katzung, A.J Trevor. – 13th ed. – McGraw-Hill Education, 2015. – 1216 p.
528. Kaube, H. Aura in some patients with familial hemiplegic migraine can be stopped by intranasal ketamine / H. Kaube [et al.] // *Neurology.* – 2000. – Vol. 55, N1. – P. 139-141.

529. Kawasaki, Y. α_2 -Adrenoceptor mediated presynaptic inhibition of primary afferent glutamatergic transmission in rat substantia gelatinosa neurons / Y. Kawasaki, E. Kumamoto, H. Furue, M. Yoshimura // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 98. – P. 682-689.
530. Kayser, V. Mechanical, thermal and formalin-induced nociception is differentially altered in 5-HT1A^{-/-}, 5-HT1B^{-/-}, 5-HT2A^{-/-}, 5-HT3A^{-/-} and 5-HTT^{-/-} knock-out male mice / V. Kayser [et al.] // *Pain*. – 2007. – Vol. 130. – P. 235-248.
531. Keay, K.A. Parallel circuits mediating distinct emotional coping reactions to different types of stress / K.A. Keay, R. Bandler // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2001. – Vol. 25. – P. 669-678.
532. Keezer, M.R. The comorbid relationship between migraine and epilepsy: a systematic review and meta-analysis / M.R. Keezer, P.R. Bauer, M.D. Ferrari, J.W. Sander // *Eur. J. Neurol.* – 2015. – Vol. 22, N7. – P. 1038-1047.
533. Khan, R.B. Migraine-type headaches in children receiving chemotherapy and ondansetron / R.B. Khan // *J. Child Neurol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 857-858.
534. Khoury, C.K. Sumatriptan-naproxen fixed combination for acute treatment of migraine: a critical appraisal / C.K. Khoury, J.R. Couch // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2010. – Vol. 4. – P. 9-17.
535. Kilinc, E. Serotonergic mechanisms of trigeminal meningeal nociception: Implications for migraine pain / E. Kilinc [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 116. – P. 160-173.
536. Kincaid, W. Role for medullary pain facilitating neurons in secondary thermal hyperalgesia / W. Kincaid [et al.] // *J. Neurophysiol.* – 2006. – Vol. 95. – P. 33-41.
537. Kinfe, T.M. Cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for preventive and acute treatment of episodic and chronic migraine and migraine-associated sleep disturbance: a prospective observational cohort study / T.M. Kinfe [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2015. – Vol. 16. – P. 101.
538. Kingston, W.S. Treatment of Cluster Headache / W.S. Kingston, D.W. Dodick // *Ann Indian Acad. Neurol.* – 2018. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. S9-S15.
539. Kirchner, A. Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain / A. Kirchner, F. Birklein, H. Stefan, H.O. Handwerker // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 1167-1171.
540. Kirchner, A. Vagus nerve stimulation suppresses pain but has limited effects on neurogenic inflammation in humans / A. Kirchner, H. Stefan, K. Bastian, F. Birklein // *Eur. J. Pain*. – 2006. – Vol. 10. – P. 449-455.
541. Kirthi, V. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults / Kirthi, V., Derry, S., Moore, R.A. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. 4, CD008041.

542. Kishimoto, K. Synergistic mu-opioid and 5-HT_{1A} presynaptic inhibition of GABA release in rat periaqueductal gray neurons / K. Kishimoto, S. Koyama, N. Akaike // *Neuropharmacology*. – 2001. – Vol. 41, N5. – P. 529-538.
543. Klapper, J. Donepezil vs. propranolol for migraine prevention: Results of a randomized, controlled, double-blind, double-dummy clinical trial / J. Klapper, N.T. Mathew, S. Abu-Shakra // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64, Suppl. 1. – P. A335.
544. Knight, Y.E. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? / Y.E. Knight, P.J. Goadsby // *Neurosci*. – 2001. – Vol. 106. – P. 793-800.
545. Knight, Y.E. P/Q type calcium-channel blockade in the periaqueductal gray facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine? / Y.E. Knight, T. Bartsch, H. Kaube, P.J. Goadsby // *J. Neurosci*. – 2002. – Vol. 22. – P. 213.
546. Knight, Y.E. Trigeminal antinociception induced by bicuculline in the PAG is not affected by PAG P/Q-type calcium channel blockade in rat / Y.E. Knight, T. Bartsch, P.J. Goadsby // *Neurosci. Lett*. – 2003. – Vol. 336, N2. – P.113-116.
547. Knight, Y.E. Patterns of fos expression in the rostral medulla and caudal pons evoked by noxious craniovascular stimulation and periaqueductal gray stimulation in the cat / Y.E. Knight [et al.] // *Brain Res*. – 2005. – Vol.1045. – P.1-11.
548. Ko, D. Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H₂¹⁵O blood flow imaging / D. Ko [et al.] // *Neurosurgery*. – 1996. – Vol. 39. – P. 426-431.
549. Kohno, T. Peripheral axonal injury results in reduced m opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord / T. Kohno [et al.] // *Pain*. – 2005. – Vol. 117. – P. 77-87.
550. Kors, E.E. Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: role of the CACNA1A calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine / E.E. Kors [et al.] // *Ann. Neurol*. – 2001. – Vol. 49. – P. 753-760.
551. Koulchitsky, S. Calcitonin gene-related peptide receptor inhibition reduces neuronal activity induced by prolonged increase in nitric oxide in the rat spinal trigeminal nucleus / S. Koulchitsky, M.J. Fischer, K. Messlinger // *Cephalalgia*. – 2009. – Vol. 29, N4. – P. 408-417.
552. Koulchitsky, S. Biphasic response to nitric oxide of spinal trigeminal neurons with meningeal input in rat-possible implications for the pathophysiology of headaches / S. Koulchitsky [et al.] // *J. Neurophysiol*. – 2004. – Vol. 92. – P. 1320-1328.
553. Krahl, S.E. Locus coeruleus lesions suppress the seizure attenuating effects of vagus nerve stimulation / S.E. Krahl, K.B. Clark, D.C. Smith, R.A. Browning // *Epilepsia*. – 1998. – Vol.39. – P. 709-714.

554. Krymchantowski, A.V. Acute treatment of migraine. Breaking the paradigm of monotherapy BMC / A.V. Krymchantowski // Neurology. – 2004. – Vol.4. – P. 4.
555. Krymchantowski, A.V. The use of combination therapies in the acute management of migraine / A.V. Krymchantowski // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2006. – Vol. 2, N3. – P. 293-297.
556. Krymchantowski, A.V. The experience of combining agents, specially triptans and non steroidal anti-inflammatory drugs, for the acute treatment of migraine – a review / A.V. Krymchantowski, Cda C. Jevoux // Recent. Pat. CNS Drug. Discov. – 2007. – Vol. 2, N2. – P. 141-144.
557. La Mantia, L. Headache in multiple sclerosis and autoimmune disorders / L. La Mantia, V. Prone // Neurol Sci. – 2015. – Vol. 36, Suppl. 1. – P. 75-78.
558. Láinez, M.J. Optimal management of severe nausea and vomiting in migraine: improving patient outcomes / M.J. Láinez, A. García-Casado, F. Gascón // Patient Relat. Outcome Meas. – 2013. – Vol. 4. – P. 61-73.
559. Lam, D.K. Glutamate and capsaicin effects on trigeminal nociception I: Activation and peripheral sensitization of deep craniofacial nociceptive afferents / D.K. Lam, B.J. Sessle, J.W. Hu // Brain Res. – 2009a. – Vol. 1251. – P. 130-139.
560. Lam, D.K. Glutamate and capsaicin effects on trigeminal nociception II: activation and central sensitization in brainstem neurons with deep craniofacial afferent input / D.K. Lam, B.J.Sessle, J.W. Hu // Brain Res. – 2009b. – Vol. 1253. – P. 48-59.
561. Lambert, G.A. Activation of trigeminovascular neurons by glyceryl trinitrate / G.A. Lambert, C. Donaldson, P.M. Boers, A.S. Zagami // Brain Res. – 2000 – Vol. 887. – P. 203-210.
562. Lambert, G.A. Suppression by eletriptan of the activation of trigeminovascular sensory neurons by glyceryl trinitrate / Lambert, G.A. [et al.] // Brain Res. – 2002. – Vol. 953. – P. 181-188.
563. Lambert, G.A. Nitroergic and glutamatergic neuronal mechanisms at the trigeminovascular first-order synapse / G.A. Lambert, K.L. Hoskin, A.S. Zagami // Neuropharm. – 2004a. – Vol. 47. – P. 92-105.
564. Lambert, G.A., Donaldson, C., Hoskin, K.L., Boers, P.M. & Zagami, A.S. () Dilatation induced by 5-HT in the middle meningeal artery of the anaesthetised cat / G.A. Lambert [et al.] // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 2004b. – Vol. 369. – P. 591-601.
565. Lambert, G.A. Preclinical neuropharmacology of naratriptan / G.A. Lambert // CNS Drug Rev. – 2005. – Vol. 11, N3. – P. 289-316.
566. Lambert, G.A. Cortico-NRM influences on trigeminal neuronal sensation / G.A. Lambert, K.L. Hoskin, A.S. Zagami // Cephalalgia. – 2008. – Vol. 28, N6. – P.640-652.

567. Lambert, G.A. The mode of action of migraine triggers: a hypothesis / G.A. Lambert, A.S. Zagami // *Headache*. – 2009. – Vol. 49, N2. – P. 253-275.
568. Lambert, G.A. The effects of the TRPV1 receptor antagonist SB-705498 on trigeminovascular sensitisation and neurotransmission / G.A. Lambert [et al.] // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 380. – P. 311-325.
569. Lambru, G. Occipital nerve stimulation in primary headache syndromes / G. Lambru, M.S. Matharu // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2012. – Vol. 5. – P. 57-67.
570. Lambru, G. Occipital nerve stimulation in the treatment of medically intractable SUNCT and SUNA / G. Lambru, P. Shanahan, L. Watkins, M.S. Matharu // *Pain Physician*. – 2014. – Vol. 17. – P. 29-41.
571. Landy, S. Central sensitisation and cutaneous allodynia in migraine: implications for treatment / S.Landy, K. Rice, B. Lobo // *CNS Drugs*. – 2004. – Vol. 18, N6. – P.337-342.
572. Landy, S.H. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes / S.H. Landy, J.E. McGinnis, S.A. McDonald // *Headache*. – 2007. – Vol. 47. – P. 247-252.
573. Lassen, L.H. Involvement of calcitonin gene related peptide in migraine: regional cerebral blood flow and blood flow velocity in migraine patients / L.H. Lassen [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2008. – Vol. 9. – P.151-157.
574. Lauterbach, E.C. Dextromethorphan as a potential rapid-acting antidepressant / E.C. Lauterbach // *Med. Hypotheses*. – 2011. – Vol. 76. – P. 717-719.
575. Lauterbach, E.C. An extension of hypotheses regarding rapid-acting, treatment-refractory, and conventional antidepressant activity of dextromethorphan and dextroprphan / E.C. Lauterbach // *Med. Hypotheses*. – 2012. – Vol. 78. – P. 693-702.
576. Lauterbach, E.C. Treatment Resistant Depression with Loss of Antidepressant Response: Rapid-Acting Antidepressant Action of Dextromethorphan, A Possible Treatment Bridging Molecule / E.C. Lauterbach // *Psychopharmacol. Bull.* – 2016. – Vol. 46, N2. – P. 53-58.
577. Law, S. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults / S. Law, S.Derry, R.A. Moore // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 20;4:CD008541.
578. Lazarov, N.E. Neurobiology of orofacial proprioception / N.E. Lazarov // *Br. Res. Rev.* – 2007. – Vol. 56. – P. 362-83.
579. Le Doare, K. Occipital afferent activation of second order neurons in the trigeminocervical complex in rat / K. Le Doare [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol. 403. – P. 73-77.
580. Lee, H.M. Diclofenac inhibition of sodium currents in rat dorsal root ganglion neurons / H.M. Lee [et al.] // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 992. – P. 120-127.

581. Lee, M.J. Caffeine discontinuation improves acute migraine treatment: a prospective clinic-based study / M.J. Lee, H.A. Choi, H. Choi, C.S. Chung // *J. Headache Pain.* – 2016. – Vol. 17, N1. – P. 71.
582. Lee, W.S. Peripheral GABA-A receptor-mediated effects of sodium valproate on dural plasma protein extravasation to substance P and trigeminal stimulation / W.S. Lee [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 116. – P. 1661-1667.
583. Leffler, C.W. Contributions of astrocytes and CO to pial arteriolar dilation to glutamate in newborn pigs / C.W. Leffler [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291, N6. – P. 2897-2904.
584. Leistad, R.B. Noradrenaline and cortisol changes in response to low-grade cognitive stress differ in migraine and tension-type headache / R.B. Leistad [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2007. – Vol. 8, N3. – P. 157-166.
585. Leith, J.L. Cyclooxygenase-1-derived prostaglandins in the periaqueductal gray differentially control C-versus A-fiber-evoked spinal nociception / J.L. Leith, A.W. Wilson, L.F. Donaldson, B.M. Lumb // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27. – P. 11296-11305.
586. Lenaerts, M.E. Can vagus nerve stimulation help migraine? / M.E. Lenaerts, K.J. Oommen, J.R. Couch, V. Skaggs // *Cephalalgia.* – 2008. – Vol. 28. – P. 392-395.
587. Lendvai, I.S. Spotlight on cervical vagus nerve stimulation for the treatment of primary headache disorders: a review / I.S. Lendvai [et al.] // *J. Pain Res.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1613-1625.
588. Leniger, T. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks / T. Leniger [et al.] // *Headache.* – 2005. – Vol. 45, N1. – P. 42-46.
589. Leonardi, M. Higher burden of migraine compared to other neurological conditions: results from a cross-sectional study / M. Leonardi // *Neurol. Sci.* – 2014. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 149-152.
590. Leone, M. Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache / M. Leone [et al.] // *Brain.* – 2004. – Vol. 127. – P. 2259-2264.
591. Leone, M. Deep brain stimulation to relieve severe drug-resistant SUNCT / M. Leone [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol. 57. – P. 924-927.
592. Leone, M. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience / M. Leone, A. Franzini, G. Broggi, G. Bussone // *Neurology.* – 2006. – Vol. 67, N1. – P. 150-152.
593. Leone, M. Stimulation of occipital nerve for drug-resistant chronic cluster headache / M. Leone [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6, N4. – P. 289-291.

594. Leone, M. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias / M. Leone, G. Bussone // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8, N8. – P.755-64.
595. Leone, M. Central and Peripheral Neural Targets for Neurostimulation of Chronic Headaches / M.Leone, A.P.Cecchini // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2017. – Vol. 21, N3. – P. 16.
596. Leone, M. Long-term occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache / M.Leone, A.P. Cecchini, G. Messina, A. Franzini // *Cephalalgia.* – 2017. – Vol. 37, N8. – P.756-763.
597. Leroux, E. Cluster headache / E. Leroux, A. Ducros // *Orph. J. Rare Dis.* – 2008. – Vol. 3. – P. 20-31.
598. Levy, D. Mechanical response properties of A and C primary afferent neurons innervating the rat intracranial dura / D. Levy, A.M. Strassman // *J. Neurophysiol.* – 2002. –Vol. 88, N6. – P.3021-3031.
599. Levy, D. Calcitonin gene-related peptide does not excite or sensitize meningeal nociceptors: implications for the pathophysiology of migraine / D. Levy, R. Burstein, A.M. Strassman // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol. 58. – P. 698-705.
600. Levy, D. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache / D. Levy [et al.] // *Pain.* – 2007. – Vol. 130. – P.166-176.
601. Levy, D. Sensitization of meningeal nociceptors: inhibition by Naproxen / D. Levy, X. Zhang, M. Jakubowski, R. Burstein // *Eur. J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 27. – P. 917-922.
602. Levy, D. Migraine pain, meningeal inflammation, and mast cells / D. Levy // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2009. – Vol. 13, N3. – P. 237-240.
603. Levy, D. Endogenous mechanisms underlying the activation and sensitization of meningeal nociceptors: the role of immuno-vascular interactions and cortical spreading depression / D. Levy // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2012. – Vol. 16, N3. – P. 270-277.
604. Levy, D. Current understanding of meningeal and cerebral vascular function underlying migraine headache / D. Levy, A. Labastida-Ramirez, A. MaassenVanDenBrink // *Cephalalgia.* – 2018 Jan 1:333102418771350. doi: 10.1177/0333102418771350. [Epub ahead of print]
605. Li, A. Astrocyte-Derived CO Is a Diffusible Messenger That Mediates Glutamate-Induced Cerebral Arteriolar Dilation by Activating Smooth Muscle Cell K/Ca Channels / Li A. [et al.] // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102, N2. – P. 234-241.
606. Limmroth, V. Neurotransmitters and neuropeptides in headache / V. Limmroth, F.M. Cutrer, M.A.Moskowitz // *Curr. Opin. In Neurol.* – 1996. – Vol. 9. – P. 206-210.
607. Linde, K. Acupuncture for the prevention of tension-type headache / K.Linde [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* 2016a; 4:CD007587.

608. Linde, K. Acupuncture for the prevention of episodic migraine / K.Linde [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* 2016b; 6:CD001218.
609. Linde, M. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project / M. Linde [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2012. – Vol. 19, N5. – P. 703-711.
610. Linde, M. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults / M. Linde, W.M. Mulleners, E.P. Chronicle, D.C. McCrory // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013a; 6:CD010608.
611. Linde, M. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults / M. Linde, W.M. Mulleners, E.P. Chronicle, D.C. McCrory // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013b Jun 24;(6):CD010611.
612. Linde, M. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults / M. Linde, W.M. Mulleners, E.P. Chronicle, D.C. McCrory // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013c Jun 24;(6):CD010610.
613. Lindelof, K. Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache--a double-blind, randomized, crossover clinical trial / K. Lindelof, L. Bendtsen // *Cephalalgia.* – 2009. – Vol. 29. – P.314-321.
614. Link, A.S. Treatment of migraine attacks based on the interaction with the trigemino-cerebrovascular system / A.S. Link, A. Kuris, L. Edvinsson // *J. Headache Pain.* – 2008. – Vol. 9. – P. 5-12.
615. Lipton, R.B. Classification of primary headaches / R.B. Lipton [et al.] // *Neurology.* – 2004a. – Vol. 63. – P.427-435.
616. Lipton, R.B. CGRP antagonists in the acute treatment of migraine / R.B. Lipton, D.W. Dodick // *Lancet Neurol.* – 2004b. – Vol. 3, N6. – P. 332.
617. Lipton, R.B. Examination of unmet treatment needs among persons with episodic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study / R.B. Lipton [et al.] // *Headache.* – 2013. – Vol. 53, N8. – P. 1300-1311.
618. Liu, Y. Brainstem and thalamic projections from a craniovascular sensory nervous centre in the rostral cervical spinal dorsal horn of rats / Y. Liu, J. Broman, M. Zhang, L. Edvinsson // *Cephalalgia.* – 2009. – Vol. 29, N9. – P.935-948.
619. Liu, Y. Migraine Prevention Using Different Frequencies of Transcutaneous Occipital Nerve Stimulation: A Randomized Controlled Trial / Y. Liu [et al.] // *J. Pain.* – 2017. – pii: S1526-5900(17)30550-3.
620. Loder E.W. Menstrual migraine: pathophysiology, diagnosis, and impact / E.W. Loder // *Headache.* – 2006. – Vol. 46, Suppl. 2. – P. 55-60.

621. Löscher, W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy / W. Löscher // *CNS Drugs*. – 2002. – Vol. 16, N10. – P. 669-694.
622. Louca, S. Influence of intramuscular granisetron on experimentally induced muscle pain by acidic saline / S. Louca, M. Ernberg, N. Christidis // *J. Oral Rehabil.* – 2013. – Vol. 40. – P. 403-412.
623. Lovell, B.V. Valproate semisodium ER for migraine and cluster headache prophylaxis / B.V.Lovell, M.J. Marmura // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* – 2010. – Vol. 6, N4. – P. 495-504.
624. Loyd, D.R. Serotonin increases the functional activity of capsaicin-sensitive rat trigeminal nociceptors via peripheral serotonin receptors / D.R. Loyd, G. Weiss, M.A. Henry, K.M. Hargreaves // *Pain*. – 2011. – Vol. 152. – P. 2267-2276.
625. Lu, X. Substance P expression in the distal cerebrospinal fluid-contacting neurons and spinal trigeminal nucleus in formalin-induced the orofacial inflammatory pain in rats / X. Lu [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 2009. – Vol. 78. – P. 139-144.
626. Lucas C. A causative role of vasodilation in migraine? Yes / C. Lucas // *Rev. Neurol. (Paris)*. – 2014. – Vol. 170, N8-9. – P. 487-489.
627. Luccarini, P. The orofacial formalin test in the mouse: a behavioral model for studying physiology and modulation of trigeminal nociception / P. Luccarini [et al.] // *J. Pain*. – 2006. – Vol. 7. – P. 908-914.
628. Lujan, M. Experimental tension headache in humans: a double blind comparison of the analgesic effect of dipyrrone, naproxen plus paracetamol or placebo / M. Lujan [et al.] // *Proc. West Pharmacol. Soc.* – 1992. – Vol. 35. – P. 201-205.
629. Lupoli, T.A. Temporomandibular dysfunction: an often overlooked cause of chronic headaches / T.A. Lupoli, R.F. Lockey // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2007. – Vol. 99. – P. 314-318.
630. Lv, X. Innervation of the cerebral dura mater / X. Lv, Z. Wu, Y. Li // *Neuroradiol. J.* – 2014. – Vol. 27, N3. – P. 293-298.
631. Lyons, M.K. Responsiveness of short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing to hypothalamic deep brain stimulation / M.K. Lyons, D.W. Dodick, V.G. Evidente // *J. Neurosurg.* – 2009. – Vol. 110, N2. – P. 279-281.
632. Lyubashina, O. Effects of cervical vagus nerve stimulation on amygdala-evoked responses of the medial prefrontal cortex neurons in rat / O. Lyubashina, S. Pantelev // *Neurosci. Res.* – 2009. – Vol. 65, N1. – P. 122-125.
633. Lyubashina, O.A. Vagal afferent modulation of spinal trigeminal neuronal responses to dural electrical stimulation in rats / O.A. Lyubashina, A.Y. Sokolov, S.S. Pantelev // *Neurosci.* – 2012. – Vol. 222. – P. 29-37.

634. Lyubashina, O.A. Inhibitory effect of high-frequency greater occipital nerve electrical stimulation on trigeminovascular nociceptive processing in rats / O.A. Lyubashina, S.S. Panteleev, A.Y. Sokolov // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. – 2017. – Vol. 124, N2. – P. 171-183.
635. Ma, Q.P. Co-localization of 5-HT (1B/1D/1F) receptors and glutamate in trigeminal ganglia in rats / Q.P. Ma // *Neuroreport*. – 2001. – Vol. 12. – P. 1589-1591.
636. Maasumi, K. CGRP and Migraine: The Role of Blocking Calcitonin Gene-Related Peptide Ligand and Receptor in the Management of Migraine / K. Maasumi, R.L. Michael, A.M. Rapoport // *Drugs*. – 2018. – Vol. 78, N9. – P. 913-928.
637. Magis, D. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study / D. Magis [et al.] // *Lancet. Neurol.* – 2007. – Vol. 6. – P. 314-321.
638. Magis, D. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study / D. Magis [et al.] // *BMC Neurol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 25.
639. Magis, D. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache: new hope for a dreadful disease? / D. Magis, J. Schoenen // *Acta Neurol. Belg.* – 2011a. – Vol. 111. – P. 18-21.
640. Magis, D. Peripheral nerve stimulation in chronic cluster headache / D. Magis, J. Schoenen // *Prog. Neurol. Surg.* – 2011b. – Vol. 24. – P. 126-132.
641. Malhotra, R. Understanding migraine: Potential role of neurogenic inflammation / R. Malhotra // *Ann. Indian Acad. Neurol.* – 2016. – Vol. 19, N2. – P. 175-182.
642. Malick, A. Cells of origin of the trigeminohypothalamic tract in the rat / A. Malick, R. Burstein // *J. Comp. Neurol.* – 1998. – Vol. 400, N1. – P.125-44.
643. Malick, A. Trigeminothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat / A. Malick, A. Strassman, R. Burstein // *J. Neurophysiol.* – 2000. – Vol. 84. – P.2078-2112.
644. Malick, A. Peripheral and central sensitization during migraine / A. Malick, R. Burstein // *Funct. Neurol.* – 2000. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 28-35.
645. Malick, A. A neurohistochemical blueprint for pain-induced loss of appetite / A. Malick [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 98, N17. – P. 9930-9935.
646. Mammis, A. Occipital nerve stimulation / A. Mammis, N. Agarwal., A.Y. Mogilner // *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* – 2015. – Vol. 42. – P. 23-32.
647. Maneesri, S. Electron microscopic demonstration of pre- and postsynaptic 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor immunoreactivity (IR) in the rat trigeminocervical complex (TCC) new therapeutic possibilities for the triptans / S. Maneesri [et al.] // *Cephalalgia*. – 2004. – Vol. 24. – P. 148.

648. Mansikka, H. α_2 -Adrenoceptors contribute to feedback inhibition of capsaicin-induced hyperalgesia / H. Mansikka, J. Lahdesmaki, M. Scheinin, A. Pertovaara // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 101. – P. 185-190.
649. Manta, S. Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation / S. Manta, J. Dong, G. Debonnel, P. Blier // *J. Psychiatry Neurosci*. – 2009. – Vol. 34. – P. 272-280.
650. Margineanu, D.G. The connexin 36 blockers quinine, quinidine and mefloquine inhibit cortical spreading depression in a rat neocortical slice model in vitro / D.G. Margineanu, H. Klitgaard // *Brain Res. Bull.* – 2006. – Vol. 71. – P. 23-38.
651. Marier, J.F. Influence of concomitant quinidine administration on dextromethorphan disposition in rats / J.F. Marier [et al.] // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 27, N2. – P. 111-114.
652. Marrosu, F. Correlation between GABA_A receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy / F. Marrosu [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2003. – Vol. 55. – P. 59-70.
653. Marshall, F.H. The role of GABA(B) receptors in the regulation of excitatory neurotransmission / F.H. Marshall // *Results Probl. Cell. Differ.* – 2008. – Vol. 44. – P. 87-98.
654. Martin, R.S. Investigations into migraine pathogenesis: time course for effects of m-CPP, BW723C86 or glyceryl trinitrate on appearance of Fos-like immunoreactivity in rat trigeminal nucleus caudalis (TNC) / R.S. Martin., G.R. Martin // *Cephalalgia*. – 2001. – Vol. 21, N1. – P. 46-52.
655. Martínez-Martín, P. Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study / P. Martínez-Martín P. [et al.] // *Cephalalgia*. – 2001. – Vol. 21. – P. 604-610.
656. Martins, I.P. Headaches during intracranial endovascular procedures: a possible model of vascular headache / I.P. Martins [et al.] // *Headache*. – 1993. – Vol. 33. – P. 227-233.
657. Martins-Oliveira, M. Neuropeptide Y inhibits the trigeminovascular pathway through NPY Y1 receptor: implications for migraine / M. Martins-Oliveira, S. Akerman, I. Tavares, P.J. Goadsby // *Pain*. – 2016. – Vol. 157. – P. 1666-1673.
658. Mason, P. Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to painmodulation and other homeostatic functions / P. Mason // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2001. – Vol. 24. – P.737-777.
659. Mason, P. Ventromedial medulla: pain modulation and beyond / P.Mason // *J. Comp. Neurol.* – 2005. – Vol. 493, N1. – P.2-8.

660. Matharu, M.S. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section / M.S. Matharu, P.J. Goadsby // *Brain*. – 2002. – Vol. 125. – P. 976-984.
661. Matharu, M.S. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study / M.S. Matharu [et al.] // *Brain*. – 2004. – Vol. 127. – P. 220-230.
662. Matharu, M.S. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua / M.S. Matharu [et al.] // *Headache*. – 2004. – Vol. 44, N8. – P.747-761.
663. Matharu, M.S. Functional brain imaging in hemicrania continua: implications for nosology and pathophysiology / M.S. Matharu, P.J. Goadsby // *Curr. Pain Headache Rep*. – 2005. – Vol. 9. – P. 281-288.
664. Matharu, M.S. Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania / M.S. Matharu, A.S. Cohen, R. Frackowiak, P.J. Goadsby // *Ann Neurol*. – 2006. – Vol. 59. – P. 535-545.
665. Mathew, N.T. Antiepileptic drugs in migraine prevention / N.T. Mathew // *Headache*. – 2001. – Vol. 41, Suppl. 1. – S18-24.
666. Mathew, N.T. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications / N.T.Mathew // *Headache*. – 2011. – Vol. 51, Suppl. 2. – P. 84-92.
667. Mathew, N.T. Intravenous valproate sodium (depacon) aborts migraine rapidly: a preliminary report / N.T. Mathew [et al.] // *Headache*. – 2000. – Vol.40. – P. 720-723.
668. Mauskop, A. The Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Headaches / A. Mauskop // *Pain Physician*. – 2004. – Vol. 7. – P. 377-387.
669. Mauskop, A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches / A. Mauskop // *Cephalalgia*. – 2005. – Vol. 25. – P. 82-86.
670. May, A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management / A. May // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 843-855.
671. May, A. Hypothalamic involvement and activation in cluster headache / A. May, P.J. Goadsby // *Curr. Pain Headache Rep*. – 2001. – Vol. 5. – P. 60-66.
672. May, A. The trigeminovascular system in humans: pathophysiological implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation / A. May, P.J. Goadsby // *J. Cereb. Blood Flow Metabol*. – 1999. – Vol. 19. – P. 115-127.
673. May, A. Hypothalamic Deep Brain Stimulation in Positron Emission Tomography / A. May [et al.] // *J. Neurosci*. – 2006. – Vol. 26, N13. – P. 3589-3593.
674. Mayans, L. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies / L. Mayans, A. Walling // *Am. Fam. Physician*. – 2018. – Vol. 97, N4. – P. 243-251.
675. Mazaheri, S. Effect of intravenous sodium valproate vs dexamethasone on acute migraine headache: a double blind randomized clinical trial / S. Mazaheri, J. Poorolajal., A. Hosseinzadeh, M.M. Fazlian // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – P. e0120229.

676. McCartney, C.J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia / C.J. McCartney, A. Sinha, J. Katz // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 98, N5. – P. 1385-1400.
677. McGeeney, B.E. Topiramate in the treatment of cluster headache / B.E. McGeeney // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2003. – Vol. 7, N2. – P. 135-138.
678. McQuay, H.J. Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind randomised controlled crossover trial with integral n-of-1 design / H.J. McQuay [et al.] // *Pain.* – 1994. – Vol. 59, N1. – P. 127-133.
679. Mehrotra, S. Effects of current and prospective antimigraine drugs on the porcine isolated meningeal artery / S. Mehrotra [et al.] // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2006. – Vol. 374, N3. – P. 163-175.
680. Mehrotra, S. A61603-induced contractions of the porcine meningeal artery are mediated by alpha1- and alpha2-adrenoceptors / S. Mehrotra [et al.] // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2007. – Vol. 100, N4. – P. 279-285.
681. Mekhail, N.A. Safety and Efficacy of Occipital Nerves Stimulation for the Treatment of Chronic Migraines: Randomized, Double-blind, Controlled Single-center Experience / N.A. Mekhail [et al.] // *Pain Pract.* – 2017. – Vol. 17, N5. – P. 669-677.
682. Melzack, R. Pain mechanisms: a new theory / R. Melzack, P.D. Wall // *Science.* – 1965. – Vol. 150. – P. 971-979.
683. Messlinger, K. Migraine: where and how does the pain originate? / K. Messlinger // *Exp. Brain Res.* – 2009. – Vol. 196, N1. – P. 179-193.
684. Messlinger, K. Anatomy of central nervous system pathways related to head pain / K. Messlinger, R. Burstein // *The headaches* / J. Olesen, P. Tfelt-Hansen, K. Welch (eds). – 2nd ed. – Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000. – P. 77-86.
685. Messlinger, K. Current understanding of trigeminal ganglion structure and function in headache / K. Messlinger, A.F. Russo // *Cephalalgia.* – 2018 Jan 1:333102418786261. doi: 10.1177/0333102418786261. [Epub ahead of print]
686. Mett, A. Acute migraine therapy: recent evidence from randomized comparative trials / A. Mett, P. Tfelt-Hansen // *Curr. Opin. Neurol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 331-337.
687. Millan, M.J. Descending control of pain / M.J. Millan // *Prog. Neurobiol.* – 2002. – Vol. 66. – P. 355-474.
688. Miller, A. Pseudobulbar affect: the spectrum of clinical presentations, etiologies and treatments / A. Miller, H. Pratt, R.B. Schiffer // *Expert. Rev. Neurother.* – 2011. – Vol. 11. – P. 1077-1088.

689. Miller, S. The acute and preventative treatment of episodic migraine / S. Miller // *Ann. Indian Acad. Neurol.* – 2012. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. S33-9.
690. Miller, S. Neurostimulation in the treatment of primary headaches / S. Miller, A.J. Sinclair, B. Davies, M. Matharu // *Pract. Neurol.* – 2016. – Vol. 16, N5. – P. 362-375.
691. Miller, S. Long-term outcomes of occipital nerve stimulation for chronic migraine: a cohort of 53 patients / S. Miller, L. Watkins, M. Matharu // *J. Headache Pain.* – 2016. – Vol. 17, N1. – P. 68.
692. Miller, S. Non-invasive Neuromodulation in Primary Headaches / S. Miller, M. Matharu // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2017. – Vol. 21, N3. – P. 14.
693. Miller, S. Treatment of intractable hemicrania continua by occipital nerve stimulation / S. Miller, L. Watkins, M.S. Matharu // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2017a. pii: jnnp-2017-315747.
694. Miller, S. Long-term follow up of intractable chronic short lasting unilateral neuralgiform headache disorders treated with occipital nerve stimulation / S. Miller, L. Watkins, M. Matharu // *Cephalalgia.* 2017b Jan 1:333102417721716.
695. Miller, S. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation: a cohort of 51 patients / S. Miller, L. Watkins, M. Matharu // *Eur. J. Neurol.* – 2017c. – Vol. 24, N2. – P. 381-390.
696. Mitirattanakul, S. Headache impact in patients with orofacial pain / S. Mitirattanakul, R.L. Merrill // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2006. – Vol. 137. – P. 1267-74.
697. Mitsikostas, D.D. Receptor systems mediating c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis in animal models of migraine / D.D. Mitsikostas, M. Sanchez del Rio // *Brain Res. Rev.* – 2001. – Vol. 35, N 1. – P. 20-35.
698. Mnie-Filali, O. 5-HT₇ receptor antagonists as a new class of antidepressants / O. Mnie-Filali, L. Lambás-Señas, L. Zimmer, N. Haddjeri // *Drug News Perspect.* – 2007. – Vol. 20, N10. – P. 613-618.
699. Moeller, M. Vagus nerve stimulation modulates the cranial trigeminal autonomic reflex / M. Moeller, C.F. Schroeder, A. May // *Ann. Neurol.* – 2018 Oct 25. doi: 10.1002/ana.25366. [Epub ahead of print]
700. Montagna, P. Hypothalamus, sleep and headaches / P. Montagna // *Neurol. Sci.* – 2006. – Vol. 27, S.2. – P.138-43.
701. Montagna, P. The primary headaches: genetics, epigenetics and a behavioural genetic model / P. Montagna // *J. Headache Pain.* – 2008. – Vol. 9. – P. 57-69.
702. Montastruc, J.L. [Serotonin and migraine. Hypothesis with pathogenic and pharmacological implications] / J.L. Montastruc // *Rev Prat.* – 1991. – Vol. 41, N14. – P. 1281-1284.

703. Moon, Y.S. GABA- and glycine-like immunoreactivity in axonal endings presynaptic to the vibrissa afferents in the cat trigeminal interpolar nucleus / Y.S. Moon [et al.] // *Neuroscience*. – 2008. – Vol. 152, N1. – P. 138-145.
704. Morch, C.D. Convergence of cutaneous, musculoskeletal, dural and visceral afferents onto nociceptive neurons in the first cervical dorsal horn / C.D. Morch, J.W. Hu, L. Arendt-Nielsen, B.J. Sessle // *Eur. J. Neurosci*. – 2007. – Vol. 26, N1. – P. 142-154.
705. Morel, V. Low doses of dextromethorphan have a beneficial effect in the treatment of neuropathic pain / V. Morel [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol*. – 2014. – Vol. 28, N6. – P. 671-680.
706. Moreno, J. Low-dose granisetron for prophylaxis of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot study / J. Moreno, M. Sahade, A. del Giglio // *Support Care Cancer*. – 2005. – Vol. 13. – P. 850-853.
707. Morgan, M.M. Periaqueductal Gray neurons project to spinally projecting GABAergic neurons in the RVM / M.M. Morgan, K.L. Whittier, D.M. Hegarty, S.A. Aicher // *Pain*. – 2008. – Vol. 140, N2. – P. 376-386.
708. Morris, J. Cost-effectiveness analysis of non-invasive vagus nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache / J. Morris [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2016. – Vol.17. – P.43.
709. Moskowitz, M.A. The neurobiology of vascular head pain / M.A. Moskowitz // *Ann. Neurol*. – 1984. – Vol. 16. – P.157-168.
710. Moskowitz, M.A. Basic mechanisms in vascular headache / M.A. Moskowitz // *Neurol Clin*. – 1990. – Vol. 8, N4. – P. 801-815.
711. Moutal, A. Efficacy of (S)-Lacosamide in preclinical models of cephalic pain / A. Moutal [et al.] // *Pain Rep*. – 2016. – Vol.1, N1. – P. e565.
712. Müller, W. Local treatment of tendinopathies and myofascial pain syndromes with the 5-HT₃ receptor antagonist tropisetron / W. Müller, T. Stratz // *Scand. J. Rheumatol. Suppl*. – 2004. – Vol. 119. – P. 44-48.
713. Munjal, S. A multicenter, open-label, long-term safety and tolerability study of DFN-02, an intranasal spray of sumatriptan 10 mg plus permeation enhancer DDM, for the acute treatment of episodic migraine / S. Munjal [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2017. – Vol. 18, N1. – P. 31.
714. Muñoz, J. Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain / J. Muñoz [et al.] // *Inflammopharmacology*. – 2010. – Vol. 18. – P. 65-71.
715. Munro, G. Animal models of pain and migraine in drug discovery / G. Munro, I. Jansen-Olesen, J. Olesen // *Drug. Discov. Today*. – 2017. – Vol. 22, N7. – P. 1103-1111.

716. Murphy, M.F. AMPA/Kainate receptor antagonist Tezampanel is effective in treating acute migraine / M.F. Murphy, S.J. Mellberg, N.M. Kurtz, E.A. Graham // *Headache*. – 2008. – Vol. 48. – P.8.
717. Nakagawa, H. Preliminary studies on GABA-immunoreactive neurons in the rat trigeminal ganglion / H. Nakagawa, A. Hiura, Y. Kubo // *Okajimas Folia Anat. Jpn.* – 2003. – Vol. 80, N1. – P. 15-21.
718. Nakamura, M. Characterization of dural afferent neurons innervating cranial blood vessels within the dura in rats / Nakamura M, Jang IS. // *Brain Res.* – 2018 Jun 7. pii: S0006-8993(18)30335-4. doi: 10.1016/j.brainres.2018.06.007. [Epub ahead of print]
719. Nam, J.H. Salivary glutamate is elevated in individuals with chronic migraine / J.H.Nam [et al.] // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38, N8. – P. 1485-1492.
720. Naritoku, D.K. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve / D.K. Naritoku, W.J. Terry, R.H. Helfert // *Epilepsy Res.* – 1995. – Vol. 22, N1. – P. 53-62.
721. Nasirinezhad, F. Spinal 5-HT₃ receptor mediates nociceptive effect on central neuropathic pain; possible therapeutic role for tropisetron / F. Nasirinezhad [et al.] // *J. Spinal Cord Med.* – 2016. – Vol. 39. – P. 212-219.
722. Nassini, R. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyron and pyrazolone derivatives / R. Nassini [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172. – P. 3397-3411.
723. Navari, R.M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting / R.M. Navari, M. Aapro // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374. – P. 1356-1367.
724. Neese, S.L. Vagus nerve stimulation may protect GABAergic neurons following traumatic brain injury in rats: An immunocytochemical study / S.L. Neese [et al.] // *Brain Res.* – 2007. – Vol. 1128, N1. – P. 157-163.
725. Nelson, K.A. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia / K.A. Nelson [et al.] // *Neurology*. – 1997. – Vol. 48, N5. – P. 1212-1218.
726. Ness, T.J. Low intensity vagal nerve stimulation lowers human thermal pain thresholds / T.J. Ness [et al.] // *Pain*. – 2000. – Vol. 86. – P. 81-85.
727. Newman, L.C. Understanding the causes and prevention of menstrual migraine: the role of estrogen / L.C. Newman // *Headache*. – 2007. – Vol.47, Suppl.2. – P. 86-94.
728. Nguyen, L. Involvement of AMPA receptors in the antidepressant-like effects of dextromethorphan in mice / L.Nguyen, R.R. Matsumoto // *Behav. Brain Res.* – 2015. – Vol. 295. – P. 26-34.

729. Nguyen, L. Involvement of sigma-1 receptors in the antidepressant-like effects of dextromethorphan / L. Nguyen [et al.] // *PLoS. One.* – 2014. – Vol. 9, N2. – P. e89985.
730. Nguyen, L. Dextromethorphan: An update on its utility for neurological and neuropsychiatric disorders / L. Nguyen [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 159. – P. 1-22.
731. Nichols, F.T. Focal headache during balloon inflation in the internal carotid and middle cerebral arteries / F.T. Nichols [et al.] // *Stroke.* – 1990. – Vol. 21. – P.555-559.
732. Nichols, F.T. Focal headache during balloon inflation in the vertebral and basilar arteries / F.T. Nichols [et al.] // *Headache.* – 1993. – Vol. 33. – P. 87-89.
733. Nicolodi, M. Central cholinergic challenging of migraine by testing second generation anticholinesterase drugs / M. Nicolodi [et al.] // *Headache.* – 2002. – Vol. 42. – P. 596-602.
734. Nikai, T. Profound reduction of somatic and visceral pain in mice by intrathecal administration of the anti-migraine drug, sumatriptan / T. Nikai, A.I. Basbaum, A.H. Ahn // *Pain.* – 2008. – Vol. 139, N3. – P. 533-540.
735. Nilsson, T. Contractile 5-HT_{1B} receptors in human cerebral arteries: pharmacological characterization and localization with immunocytochemistry / T. Nilsson [et al.] // *Br. J. Pharm.* – 1999. – Vol. 128. – P. 1133-1140.
736. Nishikawa, Y. Activation of ascending antinociceptive system by vagal afferent input as revealed in the nucleus ventralis posteromedialis / Y. Nishikawa, N. Koyama, Y. Yoshida, T. Yokota // *Brain Research.* – 1999. – Vol. 833. – P. 108-111.
737. Nixdorf, D.R. Neurovascular pains: implications of migraine for the oral and maxillofacial surgeon / D.R. Nixdorf, A.M. Velly, A.A. Alonso // *Oral. Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* – 2008. – Vol. 20. – P. 221-235.
738. Nöbel, M. ATP-sensitive muscle afferents activate spinal trigeminal neurons with meningeal afferent input in rat – pathophysiological implications for tension-type headache / M. Nöbel, S. Feistel, J. Ellrich, K. Messlinger // *J. Headache Pain.* – 2016. – Vol. 17, N1. – P. 75.
739. Nosedá, R. Central nervous system networks involved in the processing of meningeal and cutaneous inputs from the ophthalmic branch of the trigeminal nerve in the rat / R. Nosedá [et al.] // *Cephalalgia.* – 2008. – Vol. 28. – P. 813-824.
740. Nosedá, R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms / R. Nosedá [et al.] // *J. Neurosci.* – 2011. – Vol. 31, N40. – P. 14204-14217.
741. Nosedá, R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain / R. Nosedá, R. Burstein // *Pain.* – 2013. – Vol. 154, Suppl. 1. – P. S44-53.

742. Nosedá, R. Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety / R. Nosedá, V. Kainz, D. Borsook, R. Burstein // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N8. – P. 103929.
743. Nosedá, R. Neuropeptides and Neurotransmitters That Modulate Thalamo-Cortical Pathways Relevant to Migraine Headache / R. Nosedá, D. Borsook, R. Burstein // *Headache*. – 2017. – Vol. 57, Suppl. 2. – P. 97-111.
744. Nosedá, R. Current understanding of photophobia, visual networks and headaches / R. Nosedá, D. Copenhagen, R. Burstein // *Cephalgia*. – 2018 Jan 1:333102418784750. doi: 10.1177/0333102418784750. [Epub ahead of print]
745. Notaro, P. The effects of peripheral occipital nerve stimulation for the treatment of patients suffering from chronic migraine: a single center experience / P. Notaro [et al.] // *Pain Physician*. – 2014. – Vol. 17. – P. 369-374.
746. Nozadze, I. Opioid sensitivity of nucleus raphe magnus after analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs / I. Nozadze [et al.] // *Georgian Med. News*. – 2011. – Vol. 190. – P. 50-55.
747. Nuedexta web page. Access <https://www.nuedexta.com>, date of visit 12/02/2017
748. Okamoto, K. 5-HT_{2A} receptor subtype in the peripheral branch of sensory fibers is involved in the potentiation of inflammatory pain in rats / K. Okamoto [et al.] // *Pain*. – 2002. – Vol. 99. – P. 133-143.
749. Okamoto, K. Blockade of peripheral 5HT₃ receptor attenuates the formalin-induced nocifensive behavior in persistent temporomandibular joint inflammation of rat / K. Okamoto [et al.] // *Neurosci. Lett*. – 2004. – Vol. 367. – P. 259-263.
750. Okamoto, K. Central 5HT₃ receptors play an important role in the modulation of nociceptive neural activity of trigeminal subnucleus caudalis and nocifensive behavior in rats with persistent temporomandibular joint inflammation / K. Okamoto [et al.] // *Neuroscience*. – 2005. – Vol. 135. – P. 569-581.
751. Okamoto, K. Contribution of peripheral 5-HT_{2A} or 5-HT₃ receptors to Fos expression in the trigeminal spinal nucleus produced by acute injury to the masseter muscle during persistent temporo- mandibular joint inflammation in rats / K. Okamoto [et al.] // *Neuroscience*. – 2006. – Vol. 143. – P.597-606.
752. Okamoto, K. Activation of central 5HT_{2A} receptors reduces the craniofacial nociception of rats / K. Okamoto [et al.] // *Neuroscience*. – 2007. – Vol. 147. – P. 1090-10102.
753. Okamoto, K. Inhibition of temporomandibular joint input to medullary dorsal horn neurons by 5HT₃ receptor antagonist in female rats / K. Okamoto [et al.] // *Neuroscience*. – 2015. – Vol. 299. – P. 35-44.

754. Okubo, M. Transition to persistent orofacial pain after nerve injury involves supraspinal serotonin mechanisms / M. Okubo [et al.] // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 33. – P. 5152-5161.
755. Olave, M.J. Neurokinin-1 projection cells in the rat dorsal horn receive synaptic contacts from axons that possess alpha2C-adrenergic receptors / M.J. Olave, D.J. Maxwell // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23, N17. – P. 6837-6846.
756. Olesen, J. Nitric oxide-related drug targets in headache / J. Olesen // *Neurotherapeutics.* – 2010. – Vol. 7, N2. – P. 183-190.
757. Olesen, J. The International Classification of Headache Disorders / J. Olesen // *Cephalalgia.* – 2nd edition. – 2004. – Vol. 24, Suppl.1. – P. 1-160.
758. Olesen, J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache / J. Olesen // *Pharm. Ther.* – 2008. – Vol. 120, N2. – P. 157-171.
759. Olesen, J. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitization / J. Olesen, R. Burstein, M. Ashina, P. Tfelt-Hansen // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8, N7. – P. 679-690.
760. Oliveira, M.M. Neuropeptide Y inhibits the trigeminovascular pathway through NPY Y1 receptor: implications for migraine. / M.M. Oliveira, S. Akerman, I. Tavares, P.J. Goadsby // *Pain.* – 2016. – Vol. 157. – P. 1666-1673.
761. Olney, N. AVP-923, a combination of dextromethorphan hydrobromide and quinidine sulfate for the treatment of pseudobulbar affect and neuropathic pain / N. Olney, H. Rosen // *IDrugs.* – 2010. – Vol. 13, N4. – P. 254-265.
762. Oshima, K. Tooth-pulp-evoked rostral spinal trigeminal nucleus neuron activity is inhibited by conditioning sciatic nerve stimulation in the rat: possible role of 5-HT3 receptor mediated GABAergic inhibition / K. Oshima [et al.] // *Brain Res Bull.* – 2005. – Vol. 65. – P. 31-40.
763. Oshima, K. Tooth-pulp-evoked rostral spinal trigeminal neuronal excitation is attenuated by the activation of 5-HT3 receptors via GABAergic interneurons in the rat / K. Oshima [et al.] // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1109. – P. 70-73.
764. Oshinsky, M.L. Neurochemistry of trigeminal activation in an animal model of migraine / M.L. Oshinsky, J. Luo // *Headache.* – 2006. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 39-44.
765. Oshinsky, M.L. Noninvasive vagus nerve stimulation as treatment for trigeminal allodynia / M.L. Oshinsky [et al.] // *Pain.* – 2014. – Vol. 155, N5. – P. 1037-1042.
766. Owens, M.J. Pharmacology of valproate / M.J. Owens, C.B. Nemeroff // *Psychopharmacol Bull.* – 2003. – Vol. 37, Suppl. 2. – P. 17-24.
767. Pajot, J. Differential effects of trigeminal tractotomy on Adelta- and C-fiber-mediated nociceptive responses / J. Pajot [et al.] // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 863. – P. 289-292.
768. Pakpoor, J. Meta-analysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine / J. Pakpoor [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N9. – P. e45295.

769. Palermo, A. Modulation of visual cortex excitability in migraine with aura: effects of valproate therapy // A. Palermo [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2009. – Vol. 467, N1. – P. 26-29.
770. Palmer, J.E. Cortical hyperexcitability is cortical under-inhibition: evidence from a novel functional test of migraine patients / J.E. Palmer, E.P.Chronicle, P.Rolan, W.M. Mulleners // *Cephalalgia.* – 2000. – Vol. 20, N 6. – P. 525-532.
771. Palmisani, S. A six year retrospective review of occipital nerve stimulation practice--controversies and challenges of an emerging technique for treating refractory headache syndromes / S. Palmisani [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2013. – Vol. 14. – P. 67.
772. Pan,Y.Z. Inhibition of glutamatergic synaptic input to spinal lamina II(o) neurons by presynaptic alpha2-adrenergic receptors / Y.Z. Pan, D.P. Li, H.L. Pan // *J. Neurophysiol.* – 2002. – Vol. 87. – P. 1938-1947.
773. Panconesi, A. Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory / A. Panconesi // *J. Headache Pain.* – 2008. – Vol. 9, N 5. – P. 267-276.
774. Panconesi, A. Migraine pain: reflections against vasodilatation / A. Panconesi, M.L. Bartolozzi, L. Guidi // *J. Headache Pain.* – 2009. – Vol.10, N5. – P. 317-325.
775. Panebianco, M. Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy: a review / M. Panebianco [et al.] // *Acta Neurol. Belg.* – 2016. – Vol. 116, N3. – P. 241-248.
776. Panfil, C. Brainstem and cervical spinal cord Fos immunoreactivity evoked by nerve growth factor injection into neck muscles in mice / C. Panfil, A. Makowska, J. Ellrich // *Cephalalgia.* – 2006. – Vol. 26, N2. – P. 128-135.
777. Panneton, W.M. Trigemino-autonomic connections in the muskrat: the neural substrate for the diving response / W.M. Panneton, P.F. McCulloch, W. Sun // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 874, N1. – P. 48-65.
778. Pantelev, S.S. Responses of neurons in the spinal nucleus of the trigeminal nerve to electrical stimulation of the dura mater of the rat brain / S.S. Pantelev [et al.] // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2005. – Vol. 35. – P. 555-559.
779. Pantelev, S.S. The inhibitory effect of granisetron on ventrolateral medulla neuron responses to colorectal distension in rats / S.S. Pantelev, A.A. Martseva, O.A.Lyubashina // *Eur. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 749. – P. 49-55.
780. Pardutz, A. NSAIDs in the Acute Treatment of Migraine: A Review of Clinical and Experimental Data / A. Pardutz, J. Schoenen // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2010. – Vol. 3, N6. – P. 1966-1987.
781. Parisi, P. The crossover between headache and epilepsy / P. Parisi, P. Striano, V. Belcastro // *Expert. Rev. Neurother.* – 2013. – Vol.13, N3. – P. 231-233.

782. Park, J.W. Influence of memantine on nociceptive responses of the trigeminocervical complex after formalin injection / J.W. Park, G.I. Suh, H.E. Shin, G.E. Park // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32, N4. – P. 308-316.
783. Park, S.Y. Celecoxib inhibits $Na_{\text{v}}\alpha$ currents in rat dorsal root ganglion neurons / S.Y. Park [et al.] // *Brain Res.* – 2007. – Vol. 1148. – P. 53-61.
784. Pascual, J. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device / J. Pascual // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2009. – Vol. 13. – P. 3-4.
785. Patacchioli, F.R. Salivary cortisol, dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEA-S) and testosterone in women with chronic migraine / F.R. Patacchioli [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2006. – Vol. 7, N2. – P. 90-94.
786. Patatianian, E. Dextromethorphan/quinidine for the treatment of pseudobulbar affect / E. Patatianian, J. Casselman // *Consult. Pharm.* – 2014. – Vol. 29, N4. – P. 264-269.
787. Patel, Z.M. Evaluation and management of «sinus headache» in the otolaryngology practice / Z.M. Patel, M. Setzen, D.M. Poetker, J.M. DelGaudio // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 47, N2. – P. 269-287.
788. Pauwels, P.J. Present and future of 5-HT receptor agonists as antimigraine drugs / P.J. Pauwels, G.W. John // *Clin. Neuropharmacol.* – 1999. – Vol. 22, N3. – P. 123-136.
789. Paxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, W. Watson. – 4th ed. – San Diego: Academic Press, 1998.
790. Pechnick, R.N. Comparison of the effects of dextromethorphan, dextropropion, and levorphanol on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis / R.N. Pechnick, R.E. Poland // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2004. – Vol. 309, N2. – P. 515-522.
791. Pedersen, L.H. Amygdala GABA-A receptor involvement in mediating sensory-discriminative and affective-motivational pain responses in a rat model of peripheral nerve injury / L.H. Pedersen, J. Scheel-Kruger, G. Blackburn-Munro // *Pain.* – 2007. – Vol. 127. – P. 17-26.
792. Peeters, M. Effects of pan- and subtype-selective N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on cortical spreading depression in the rat: therapeutic potential for migraine / M. Peeters [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – Vol. 321, N2. – P. 564-572.
793. Penfield, W. Dural headache and the innervation of the dura mater / W. Penfield, F.L. McNaughton // *Arch. Neurol. Psychiatry.* – 1940. – Vol. 44. – P. 43-75.
794. Peres, M. Hypothalamic involvement in chronic migraine / M. Peres [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* – 2001. – Vol. 71. – P. 747-751.
795. Peres, M.F. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine / M.F. Peres [et al.] // *Cephalalgia.* – 2004. – Vol. 24, N9. – P. 735-739.

796. Peroutka, S.J. Developments in 5-hydroxytryptamine receptor pharmacology in migraine / S.J. Peroutka // *Neurol. Clin.* – 1990. – Vol. 8, N4. – P. 829-839.
797. Perrotta, A. Reduced habituation of trigeminal reflexes in patients with episodic cluster headache during cluster period / A. Perrotta [et al.] // *Cephalalgia.* – 2008. – Vol. 28. – P. 950-959.
798. Pertovaara, A. Noradrenergic pain modulation / A. Pertovaara // *Progress in Neurobiology.* – 2006. – Vol. 80. – P. 53-83.
799. Perucca, E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience / E. Perucca // *CNS Drugs.* – 2002. – Vol.16, N10. – P. 695-714.
800. Pierre, S.C. Inhibition of cyclooxygenases by dipyron / S.C. Pierre [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 15. – P. 494-503.
801. Pietrobon, D. Pathophysiology of migraine / D. Pietrobon, M.A. Moskowitz // *Annu Rev. Physiol.* – 2013. – Vol. 75. – P. 365-391.
802. Pihut, M. The efficiency of botulinum toxin type A for the treatment of masseter muscle pain in patients with temporomandibular joint dysfunction and tension-type headache / M. Pihut [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2016. – Vol. 17. – P. 29.
803. Pinardi, G. Atropine reverses the antinociception of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the tail-flick test of mice / G. Pinardi, F. Sierralta, H.F. Miranda // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2003. – Vol. 74, N3. – P. 603-608.
804. Piro, E.P. Review of Dextromethorphan 20 mg/Quinidine 10 mg (NUEDEXTA(®)) for Pseudobulbar Affect / E.P. Piro // *Neurol. Ther.* – 2014. – Vol. 3, N1. – P. 15-28.
805. Piovesan, E.J. Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of convergence of cervical afferences on trigeminal nuclei / E.J. Piovesan [et al.] // *Cephalalgia.* – 2001. – Vol. 21. – P. 107-109.
806. Piovesan, E.J. Convergence of cervical and trigeminal sensory afferents / E.J. Piovesan, P.A. Kowacs, M.L. Oshinsky // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2003. – Vol. 7. – P. 377-383.
807. Piovesan, E.J. Massaging over the greater occipital nerve reduces the intensity of migraine attacks: evidence for inhibitory trigemino-cervical convergence mechanisms / E.J. Piovesan [et al.] // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2007. – Vol. 65. – P. 599-604.
808. Pitcher, G.M. Second phase of formalin-induced excitation of spinal dorsal horn neurons in spinalized rats is reversed by sciatic nerve block / G.M. Pitcher, J.L. Henry // *Eur. J. Neurosci.* – 2002. Vol. 15. – P. 1509-1515.
809. Polgár, E. Quantitative study of NPY-expressing GABAergic neurons and axons in rat spinal dorsal horn / E. Polgár, T.C. Sardella, M. Watanabe, A.J. Todd // *J. Comp. Neurol.* – 2011. – Vol. 519, N6. – P. 1007-1023.

810. Pomeroy, J.L. Ketamine Infusions for Treatment Refractory Headache / J.L. Pomeroy, M.J. Marmura, S.J. Nahas, E.R. Viscusi // *Headache*. – 2017. – Vol. 57, N2. – P. 276-282.
811. Porreca, F. Chronic pain and medullary descending facilitation / F. Porreca, M.H. Ossipov, G.F. Gebhart // *Trends Neurosci*. – 2002. – Vol. 25. – P. 319-325.
812. Provinciali, L. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine / L. Provinciali // *Clin. Neuropharmacol*. – 2005. – Vol. 28, N6. – P. 277-279.
813. Puledda, F. An Update on Non-Pharmacological Neuromodulation for the Acute and Preventive Treatment of Migraine / F. Puledda, P.J. Goadsby // *Headache*. – 2017. – Vol. 57, N4. – P. 685-691.
814. Puledda, F. Non-Pharmacological Approaches for Migraine / F. Puledda, K. Shields // *Neurotherapeutics*. – 2018. – Vol. 15, N2. – P. 336-345. doi: 10.1007/s13311-018-0623-6.
815. Puri, J. Reduced GABA(A) receptor $\alpha 6$ expression in the trigeminal ganglion alters inflammatory TMJ hypersensitivity / J. Puri [et al.] // *Neuroscience*. – 2012. – Vol. 213. – P. 179-190.
816. Qi, J. Synaptic connections of the neurokinin 1 receptor-like immunoreactive neurons in the rat medullary dorsal horn / J. Qi [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, N8. – P.e23275.
817. Quesada-Vázquez, A.J. Prevalence of primary headaches in a rural population in Cuba / A.J. Quesada-Vázquez, L.J. Contreras-Maure, A. Alvarez-Aliaga, E.R. Traba-Tamayo // *Rev. Neurol*. – 2009. – Vol. 49. – P. 131-135.
818. Raboisson, P. Responses of trigeminal subnucleus oralis nociceptive neurones to subcutaneous formalin in the rat / P. Raboisson [et al.] // *Neurosci. Lett*. – 1991. – Vol. 125. – P.179-182.
819. Raboisson, P. The orofacial formalin test / P. Raboisson, R. Dallel // *Neurosci. Biobehav. Rev*. – 2004. – Vol. 28. – P. 219-226.
820. Rahimi, R. Efficacy and tolerability of alosetron for the treatment of irritable bowel syndrome in women and men: a meta-analysis of eight randomized, placebo-controlled, 12-week trials / R. Rahimi, S. Nikfar, M. Abdollahi // *Clin. Ther*. – 2008. – Vol. 30. – P. 884-901.
821. Rahman, W. Descending serotonergic facilitation mediated through rat spinal 5HT3 receptors is unaltered following carrageenan inflammation / W. Rahman, R. Suzuki, L.J. Rygh, A.H. Dickenson // *Neurosci. Lett*. – 2004. – Vol. 361. – P. 229-231.
822. Rahman, W. Depletion of endogenous spinal 5-HT attenuates the behavioural hypersensitivity to mechanical and cooling stimuli induced by spinal nerve ligation / W. Rahman [et al.] // *Pain*. – 2006. – Vol. 123. – P. 264-274.
823. Ramacciotti, A.S. Dipyrone for acute primary headaches / A.S. Ramacciotti, B.G. Soares, A.N. Atallah // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2. – 2007. CD004842.

824. Ramachandran, R. Botulinum toxin in migraine: Role of transport in trigemino-somatic and trigemino-vascular afferents / R. Ramachandran, C. Lam, T.L. Yaksh // *Neurobiol. Dis.* – 2015. – Vol. 79. – P. 111-122.
825. Ramadan, N.M. The link between glutamate and migraine / N.M. Ramadan // *CNS Spectr.* – 2003. – Vol. 8, N6. – P. 446-449.
826. Ramadan, N.M. 5-HT_{1F} receptor agonists in acute migraine treatment: a hypothesis / N.M. Ramadan, V. Skljarevski, L.A. Phebus, K.W. Johnson // *Cephalalgia.* – 2003. – Vol. 23, N8. – P. 776-785.
827. Ramadan, N.M. New and future migraine therapy / N.M. Ramadan, T.M. Buchanan // *Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 112. – P. 199-212.
828. Ramadan, N.M. Glutamate and migraine: from Ikeda to the 21st century / N.M. Ramadan // *Cephalalgia.* – 2014. – Vol. 34, N2. – P. 86-89.
829. Ramírez, L.M. Temporomandibular disorders: referred cranio-cervico-facial clinic / L.M. Ramírez, G.P. Sandoval., L.E. Ballesteros // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2005. – Vol. 10. – P. 18-26.
830. Ramírez Rosas, M.B. Activation of 5-hydroxytryptamine_{1B/1D/1F} receptors as a mechanism of action of antimigraine drugs / M.B. Ramírez Rosas, S. Labrujere, C.M. Villalón, A. Maassen Vandenberg // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2013. – Vol. 14, N12. – P. 1599-1610.
831. Rao, A.S. A Randomized Trial of Ketorolac vs. Sumatripan vs. Placebo Nasal Spray (KSPN) for Acute Migraine / A.S. Rao [et al.] // *Headache.* – 2016. – Vol. 56, N2. – P. 331-340.
832. Rapoport, A.M. Acute treatment of migraine: established and emerging therapies / A.M. Rapoport // *Headache.* – 2012a. – Vol. 52, Suppl. 2. – P. 60-64.
833. Rapoport, A.M. The therapeutic future in headache / A.M. Rapoport // *Neurol. Sci.* – 2012b. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. S119-125.
834. Ravindran, M. The sinus headache explained / M. Ravindran, J.N. Baraniuk // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2010. – Vol. 10. – P. 202-209.
835. Ravishankar, K. The art of history-taking in a headache patient / K. Ravishankar // *Ann. Indian Acad. Neurol.* – 2012. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. S7-S14.
836. Ray, B.S. Experimental studies on headache. Pain sensitive structures of the head and their significance in headache / B.S. Ray, H.G. Wolff // *Arch. Surgery.* – 1940. – Vol. 41. – P. 813-856.
837. Reissig, C.J. High doses of dextromethorphan, an NMDA antagonist, produce effects similar to classic hallucinogens / C.J. Reissig [et al.] // *Psychopharmacology (Berl).* – 2012. – Vol. 223, N1. – P. 1-15.

838. Ren, K. Effects of electrical stimulation of vagal afferents on spinothalamic tract cells in the rat / K. Ren, A. Randich, G.F. Gebhart // *Pain*. – 1991. – Vol. 44. – P. 311-319.
839. Ren, Y. Sympathetic modulation of activity in Ad- and C-primary nociceptive afferents after intradermal injection of capsaicin in rats / Y. Ren, X. Zou, L. Fang, Q. Lin // *J. Neurophysiol.* – 2005. – Vol. 93. – P. 365-377.
840. Reuter, U. The pharmacological profile and clinical prospects of the oral 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine / U. Reuter, H. Israel, L. Neeb // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2015. – Vol. 8, N1. – P. 46-54.
841. Rezende, R.M. Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model of inflammatory pain / R.M. Rezende [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153. – P. 760-768.
842. Richter, F. Noradrenergic agonists and antagonists influence migration of cortical spreading depression in rat—a possible mechanism of migraine prophylaxis and prevention of postischemic neuronal damage / F. Richter [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Met.* – 2005. – Vol. 25, N9. – P. 1225-1235.
843. Richter, F. Cortical spreading depression (CSD): a neurophysiological correlate of migraine aura / F. Richter, A. Lehmenkuhler // *Schmerz*. – 2008. – Vol. 22, N5. – P. 544-550.
844. Rizzoli, P.B. Emerging therapeutic options for acute migraine: focus on the potential of lasmiditan / P.B. Rizzoli // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2014. – Vol. 10. – P. 547-52. doi: 10.2147/NDT.S25531. eCollection 2014.
845. Robbins, M.S. The epidemiology of primary headache disorders / M.S. Robbins, R.B. Lipton // *Semin. Neurol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 107-119.
846. Robbins, M.S. Transcutaneous and Percutaneous Neurostimulation for Headache Disorders / M.S. Robbins, R.B. Lipton // *Headache*. – 2017. – Vol. 57, Suppl. 1. – P. 4-13.
847. Robert, C. Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches / C. Robert [et al.] // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 33, N20. – P. 8827-8840.
848. Robertson, C.E. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine / C.E. Robertson, I. Garza // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2012. – Vol. 8. – P. 35-48.
849. Robinson, J.S. Role of carbon monoxide in glutamate receptor-induced dilation of newborn pig pial arterioles / J.S. Robinson, A.L. Fedinec, C.W. Leffler // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 2371-2376.
850. Roch, M. Ongoing activity in trigeminal wide-dynamic range neurons is driven from the periphery / M. Roch [et al.] // *Neuroscience*. – 2007. – Vol. 150. – P. 681-691.

851. Rodrigo, D. Occipital Nerve Stimulation for Refractory Chronic Migraine: Results of a Long-Term Prospective Study / D. Rodrigo, P. Acin, P. Bermejo // *Pain Physician*. – 2017. – Vol. 20, N1. – P. E151-E159.
852. Rodrigo-Royo, M.D. Peripheral neurostimulation in the management of cervicogenic headache: four case reports / M.D. Rodrigo-Royo [et al.] // *Neuromodulation*. – 2005. – Vol. 8. – P. 241-248.
853. Rogawski, M.A. Common Pathophysiologic Mechanisms in Migraine and Epilepsy / M.A. Rogawski // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65, N6. – P. 709-714.
854. Rogawski, M.A. Migraine and Epilepsy – Shared Mechanisms within the Family of Episodic Disorders / M.A. Rogawski // *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]* / Eds. J.L. Noebels [et al.]. – 4th edition. – Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
855. Rogosch, T. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol) / T. Rogosch [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20. – P. 101-107.
856. Romero, T.R. The neuronal NO synthase participation in the peripheral antinociception mechanism induced by several analgesic drugs / T.R. Romero, L.C. Resende, I.D. Duarte // *Nitric Oxide*. – 2011. – Vol. 25. – P. 431-435.
857. Romero-Reyes, M. Update on animal models of migraine / M. Romero-Reyes, S. Akerman // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2014. – Vol. 18, N11. – P. 462.
858. Romero-Reyes, M. Orofacial pain management: current perspectives / M. Romero-Reyes, J.M. Uyanik // *J. Pain Res.* – 2014. – Vol. 7. – P. 99-115.
859. Romero-Sandoval, A. α_2 -Adrenoceptor stimulation transforms immune responses in neuritis and blocks neuritis-induced pain / A. Romero-Sandoval, C. McCall, J.C. Eisenach // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 8988-8994.
860. Romero-Sandoval, A. Perineural clonidine reduces mechanical hypersensitivity and cytokine production in established nerve injury / A. Romero-Sandoval, J.C. Eisenach // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104. – P. 351-355.
861. Rosenberg, G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? / G. Rosenberg // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2007. – Vol. 64, N16. – P. 2090-2103.
862. Rothrock, J.F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for acute migraine treatment / J.F. Rothrock // *Headache*. – 2010. – Vol. 50, N10. – P. 1635-1636.
863. Rowat, B.M. A double-blind comparison of granisetron and placebo for the treatment of acute migraine in the emergency department / B.M. Rowat, C.F. Merrill, A. Davis, V. South // *Cephalalgia*. – 1991. – Vol. 11. – P. 207-213.

864. Rubio-Beltrán, E. Is selective 5-HT_{1F} receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? / E. Rubio-Beltrán, A. Labastida-Ramírez, C.M. Villalón, A.MaassenVanDenBrink // *Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 186. – P. 88-97.
865. Ruffoli, R. The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation / R. Ruffoli [et al.] // *J. Chem. Neuroanat.* – 2011. – Vol. 42, N4. – P. 288-296.
866. Ruggiero, D.A. The human nucleus of the solitary tract: visceral pathways revealed with an «in vitro» postmortem tracing method / D.A. Ruggiero [et al.] // *Journal of the Autonomic Nervous System.* – 2000. – Vol. 79. – P. 181-190.
867. Sadler, R.M. Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy / R.M. Sadler, R.A. Purdy, S. Rahey // *Cephalalgia.* – 2002. – Vol. 22. – P. 482-484.
868. Sahai-Srivastava, S. Headaches in multiple sclerosis: Cross-sectional study of a multiethnic population / S. Sahai-Srivastava, S.L. Wang, C. Ugurlu, L. Amezcua // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2016. – Vol. 143. – P. 71-75.
869. Sakai, Y. Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis / Y. Sakai [et al.] // *Neurology.* – 2008. – Vol. 70, N6. – P. 431-439.
870. Sakhaee, E. The role of NMDA receptor and nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like effect of dextromethorphan in mice forced swimming test and tail suspension test / E. Sakhaee [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 85. – P. 627-634.
871. Samborski, W. Intraarticular treatment of arthritides and activated osteoarthritis with the 5-HT₃ receptor antagonist tropisetron. A double blind study compared with methylprednisolone / W. Samborski, T. Stratz, S. Mackiewicz, W. Müller // *Scand. J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 119. – P. 51-54.
872. Sanacora, G. GABAergic contributions to the pathophysiology of depression and the mechanism of antidepressant action / G. Sanacora, A. Saricicek // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* – 2007. – Vol. 6, N2. – P. 127-140.
873. Sang, C.N. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials / C.N. Sang [et al.] // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 96, N5. – P. 1053-1061.
874. Sang, C.N. LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine / Sang C.N. et al.] // *Cephalalgia.* – 2004. – Vol. 24. – P. 596-602.
875. Saper, J.R. An open-label dose-titration study of the efficacy and tolerability of tizanidine hydrochloride tablets in the prophylaxis of chronic daily headache / J.R. Saper, P.K. Winner, A.E. Lake // *Headache.* – 2001. – Vol. 41, N4. – P. 357-368.

876. Saper, J.R. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study / J.R. Saper [et al.] // *Headache*. – 2002. – Vol. 42, N6. – P. 470-482.
877. Saper, J.R. ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study / J.R. Saper [et al.] // *Cephalalgia*. – 2011. – Vol. 31, N3. – P. 271-285.
878. Saper, J.R. Medication Overuse Headache: History, Features, Prevention and Management Strategies / J.R. Saper, A.N. Da Silva // *CNS Drugs*. – 2013. – Vol. 27, N11. – P. 867-877.
879. Saracco MG, Valfrè W, Cavallini M, Aguggia M. Greater occipital nerve block in chronic migraine / Saracco MG, Valfrè W, Cavallini M, Aguggia M. // *Neurol. Sci.* – 2010. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. S179-180.
880. Sarchielli, P. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid / P. Sarchielli [et al.] // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28, N7. – P. 714-722.
881. Sarrouilhe, D. [Gap junctional intercellular communication: a new mechanism in pathophysiology of migraine with aura. Therapeutic applications] / D. Sarrouilhe, C. Dejean // *Pathol. Biol. (Paris)*. – 2012. – Vol. 60, N6. – P. 392-398. French.
882. Sasa, M. Beta-receptor involvement in locus coeruleus-induced inhibition of spinal trigeminal nucleus neurons: microiontophoretic and HRP studies / M. Takaori [et al.] // *Brain Res.* – 1986. – Vol. 377, N2. – P. 337-343.
883. Schaerlinger, B. Agonist actions of dihydroergotamine at 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors and their possible relevance to antimigraine efficacy / B. Schaerlinger [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 140, N2. – P. 277-284.
884. Schaller, B. Trigemino-cardiac reflex. A clinical phenomenon or a new physiological entity? / B. Schaller // *J. Neurol.* – 2004. – Vol. 251, N6. – P. 658-665.
885. Schechtmann, G. Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy / G. Schechtmann [et al.] // *Pain*. – 2008. – Vol. 139. – P. 136-145.
886. Schellenberg, R. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? / R. Schellenberg [et al.] // *Headache*. – 2008. – Vol. 48. – P. 118-125.
887. Scher, A.I. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study / A.I. Scher, W.F. Stewart, R.B. Lipton // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63, N11. – P. 2022-2027.
888. Scher, A.I. Comorbid pain and migraine chronicity: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study / A.I. Scher [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 89, N5. – P. 461-468.

889. Schlosburg, J.E. Evaluation of the endogenous cannabinoid system in mediating the behavioral effects of dipyrone (metamizol) in mice / J.E. Schlosburg [et al.] // *Behav. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 722-726.
890. Schmitz, B. BF-1--a novel selective 5-HT_{2B} receptor antagonist blocking neurogenic dural plasma protein extravasation in guinea pigs / B. Schmitz [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 751. – P. 73-80.
891. Schneggenburger, R. Presynaptic calcium and control of vesicle fusion / R. Schneggenburger, E. Neher // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 266-274.
892. Schoedel, K.A. Evaluating the safety and efficacy of dextromethorphan/quinidine in the treatment of pseudobulbar affect / K.A. Schoedel, S.A. Morrow, E.M. Sellers // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1161-1174.
893. Schoenen, J. Efficacy and mode of action of external trigeminal neurostimulation in migraine / J. Schoenen, G. Coppola // *Expert. Rev. Neurother.* – 2018. – Vol. 18, N7. – P. 545-555.
894. Scholz, J. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury / J. Scholz [et al.] // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 7317-7323.
895. Schueler, M. Innervation of rat and human dura mater and pericranial tissues in the parieto-temporal region by meningeal afferents / M. Schueler, W.L. Neuhuber, R. De Col, K. Messlinger // *Headache.* – 2014. – Vol. 54, N6. – P. 996-1009.
896. Schulte, L.H. Of generators, networks and migraine attacks / L.H. Schulte, A. May // *Curr. Opin. Neurol.* – 2017. – Vol. 30, N3. – P. 241-245.
897. Schulze-Bonhage, A. Brain stimulation as a neuromodulatory epilepsy therapy / A. Schulze-Bonhage // *Seizure.* – 2017. – Vol. 44. – P. 169-175.
898. Schurks, M. Migraine, allodynia, and implications for treatment / M. Schurks, H.C. Diener // *Eur. J. Neurol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 1279-1285.
899. Schuster, N.M. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders / N.M. Schuster, A.M. Rapoport // *Nat. Rev. Neurol.* – 2016. – Vol. 12, N11. – P. 635-650.
900. Schuster, N.M. Calcitonin Gene-Related Peptide-Targeted Therapies for Migraine and Cluster Headache: A Review / N.M. Schuster, A.M. Rapoport // *Clin. Neuropharmacol.* – 2017. – Vol. 40, N4. – P. 169-174.
901. Schwarzberg, M.N. Application of metoclopramide specificity in migraine attacks therapy / M.N. Schwarzberg // *Headache.* – 1994. – Vol. 34. – P. 439-441.
902. Schwedt, T.J. Neurostimulation for primary headache disorders / T.J. Schwedt // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2009. – Vol. 9. – P. 101-107.

903. Schytz, H.W. The cholinomimetic agent carbachol induces headache in healthy subjects / H.W. Schytz [et al.] // *Cephalalgia*. – 2009. – Vol. 29, N2. – P. 258-268.
904. Schytz, H.W. Carbachol induces headache, but not migraine-like attacks, in patients with migraine without aura / H.W. Schytz, T. Wienecke, J. Olesen, M. Ashina // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30, N3. – P. 337-345.
905. Sedan, O. Vagal stomach afferents inhibit somatic pain perception / O. Sedan, E. Sprecher, D. Yarnitsky // *Pain*. – 2005. – Vol. 113. – P. 354-359.
906. Segelcke, D. Putative role of 5-HT_{2B} receptors in migraine pathophysiology / D. Segelcke, K. Messlinger // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37, N4. – P. 365-371.
907. Serra, G. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial / G. Serra, F. Marchioretto // *Pain Physician*. – 2012. – Vol. 15. – P. 245-253.
908. Serrano, D. Cost and predictors of lost productive time in chronic migraine and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study / D. Serrano [et al.] // *Value Health*. – 2013. – Vol. 16, N1. – P. 31-38.
909. Serrao, M. Nociceptive trigeminocervical reflexes in healthy subjects / M. Serrao [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* – 2010. – Vol. 121. – P. 1563-1568.
910. Sessle, B.J. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates / B.J. Sessle // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* – 2000. – Vol. 11. – P.57-91.
911. Sessle, B.J. Recent Insights into Brainstem Mechanisms Underlying Craniofacial Pain / B.J. Sessle // *J. Dent. Educ.* – 2002. – Vol. 66. – P. 108-112.
912. Shahien, R. Intravenous sodium valproate aborts migraine headaches rapidly / R. Shahien, S.A. Saleh, A. Bowirrat // *Acta Neurol. Scand.* – 2011. – Vol. 123, N4. – P. 257-265.
913. Shaibani, A. Efficacy and safety of dextromethorphan/ quinidine at two dosage levels for diabetic neuropathic pain: a doubleblind, placebo-controlled, multicenter study / A. I. Shaibani, L.E. Pope, R. Thisted, A. Hepner // *Pain Med.* – 2012. – Vol. 13. – P. 243-254.
914. Shapiro, R.E. Caffeine and headaches / R.E. Shapiro // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2008. – Vol. 12, N4. – P. 311-315.
915. Sharav, Y. Facial presentations of primary headache disorders / Y. Sharav, Z. Katsarava, A. Charles // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37, N7. – P. 714-719. doi: 10.1177/0333102417705374.
916. Shayestagul, N.A. Measurement of Blood Flow Velocity in the Middle Cerebral Artery During Spontaneous Migraine Attacks: A Systematic Review / N.A. Shayestagul [et al.] // *Headache*. – 2017. – Vol 57, N6. – P. 852-861.

917. Shaygannejad V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valporate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study / V. Shaygannejad [et al.] // *Headache*. – 2006. – Vol. 46, N4. – P. 642-648.
918. Shephard, M.K. Orofacial pain: a guide for the headache physician / M.K. Shephard, E.A. Macgregor, J.M. Zakrzewska // *Headache*. – 2014. – Vol. 54, N1. – P. 22-39.
919. Shevel, E. The extracranial vascular theory of migraine--a great story confirmed by the facts / E. Shevel // *Headache*. – 2011. – Vol. 51, N3. – P. 409-417.
920. Shields, K.G. GABA receptors modulate trigeminovascular nociceptive neurotransmission in the VPM thalamic nucleus of the rat / K.G. Shields, H. Kaube, P.J. Goadsby // *Cephalalgia*. – 2003. – Vol. 23. – P.728.
921. Shields, K.G. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? / K.G. Shields, P.J. Goadsby // *Brain*. – 2005. – Vol. 128. – P.86-97.
922. Shields, K.G. Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in VPM nucleus of thalamus: a migraine target? / K.G. Shields, P.J. Goadsby // *Neurobiol.Dis.* – 2006. – Vol. 23. – P.491-501.
923. Shih, J.J. Late onset laryngeal and facial pain in previously asymptomatic vagus nerve stimulation patients / J.J. Shih, D. Devier, A. Behr // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60. – P. 1214.
924. Shimada, S.G. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyron / S.G. Shimada, I.G. Otterness, J.T. Stitt // *Agents Actions*. – 1994. – Vol. 41. – P. 88-92.
925. Shin, J.H. Occipital nerve stimulation in a patient with an intractable chronic headache / J.H. Shin [et al.] // *Korean J. Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 60. – P. 298-301.
926. Shirahige, L. Efficacy of Noninvasive Brain Stimulation on Pain Control in Migraine Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Shirahige [et al.] // *Headache*. – 2016. – Vol. 56, N10. – P. 1565-1596.
927. Silberstein, S.D. Butalbital in the treatment of headache: history, pharmacology, and efficacy / S.D. Silberstein, D.C. McCrory // *Headache*. – 2001. – Vol. 41, N10. – P. 953-967.
928. Silberstein, S.D. Migraine / S.D. Silberstein // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 381-391.
929. Silberstein, S.D. Preventive migraine treatment / S.D. Silberstein // *Neurol. Clin.* – 2009a. – Vol. 27, N2. – P. 429-443.
930. Silberstein, S.D. Tonabersat, a novel gap-junction modulator for the prevention of migraine / S.D. Silberstein // *Cephalalgia*. – 2009b. – Vol. 29, Suppl. 2. – P. 28-35.
931. Silberstein, S. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures / S.D. Silberstein [et al.] // *Headache*. – 2009. – Vol. 49, N8. – P. 1153-1162.

932. Silberstein S.D. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study / S.D. Silberstein [et al.] // *Neurology*. – 2016a. – Vol. 87, N5. – P. 529-538.
933. Silberstein, S.D. Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the ACute Treatment of Cluster Headache: Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study / S.D. Silberstein [et al.] // *Headache*. – 2016b. – Vol. 56, N8. – P. 1317-1332.
934. Silberstein, S.D. Current management: migraine headache / S.D. Silberstein // *CNS Spectr.* – 2017. – Vol. 22, NS1. – P. 1-13.
935. Sillay, K.A. Deep brain stimulation for medically intractable cluster headache / K.A. Sillay, S. Sani, P.A. Starr // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – Vol. 38, N3. – P. 361-368.
936. Silva, E. Extracellular glutamate, aspartate and arginine increase in the ventral posterolateral thalamic nucleus during nociceptive stimulation / E. Silva [et al.] // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 923. – P. 45-49.
937. Silva, Jr. A.A. Frequency of types of headache in the tertiary care center of the Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brazil. / A.A. Silva Jr. [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2012. – Vol. 58, N6. – P. 709-713.
938. Simmons, D.L. Variants of cyclooxygenase-1 and their roles in medicine / D.L. Simmons // *Thromb. Res.* – 2003. – Vol. 110. – P. 265-268.
939. Simon, B. Mechanism of action of non-invasive cervical vagus nerve stimulation for the treatment of primary headaches / B. Simon, J. Blake // *Am. J. Manag. Care.* – 2017. – Vol. 23, N17, Suppl. – P. S312-S316.
940. Siu, A. Dextromethorphan: a review of N-methyl-d-aspartate receptor antagonist in the management of pain / A. Siu, R. Drachtman // *CNS Drug . Rev.* – 2007 – Vol. 13. – P. 96-106.
941. Sixt, M.L. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist olcegepant acts in the spinal trigeminal nucleus / M.L. Sixt, K. Messlinger, M.J. Fischer // *Brain.* – 2009. – Vol. 132, Pt. 11. – P. 3134-3141.
942. Slotty, P.J. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial on subthreshold stimulation / P.J. Slotty [et al.] // *Cephalalgia.* – 2015. – Vol. 35. – P. 73-78.
943. Smitherman, T.A. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies / T.A. Smitherman, R. Burch, H. Sheikh, E. Loder // *Headache.* – 2013. – Vol. 53, N3. – P. 427-436.
944. Smitherman, T.A. The use of antidepressants for headache prophylaxis / T.A. Smitherman, A.B. Walters, M. Maizels, D.B. Penzien // *CNS Neurosci Ther.* – 2011. – Vol. 17, N5. – P. 462-469.

945. Sokolov, A.Y. Neurophysiological markers of central sensitisation in the trigeminal pathway and their modulation by the cyclo-oxygenase inhibitor ketorolac / A.Y. Sokolov, O.A. Lyubashina, S.S. Pantelev, B.A. Chizh // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30. – P. 1241-1249.
946. Sokolov, A.Y. Spinal trigeminal neurons demonstrate an increase in responses to dural electrical stimulation in the orofacial formalin test / A.Y. Sokolov, O.A. Lyubashina, S.S. Pantelev // *J. Headache Pain*. – 2012. – Vol. 13, N1. – P. 75-82.
947. Sokolov, A.Y. Intravenous valproate inhibits ongoing and evoked activity of dura-sensitive thalamic neurons in rats / Sokolov AY [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 715, N1-3. – P. 204-11.
948. Sokolov AY, Lyubashina OA, Sivachenko IB, Pantelev SS. Effects of intravenous metamizole on ongoing and evoked activity of dura-sensitive thalamic neurons in rats / A.Y. Sokolov, O.A. Lyubashina, I.B. Sivachenko, S.S. Pantelev // *Eur. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 731. – P. 58-64.
949. Sokolov, A.Y. Intravenous dextromethorphan/quinidine inhibits activity of dura sensitive spinal trigeminalneurons in rats / A.Y. Sokolov, O.A. Lyubashina, R.R. Berkovich, S.S. Pantelev // *Eur. J. Pain*. – 2015. – Vol. 19, N8. – P. 1086-1094.
950. Sokolov, A.Y. Blockade of 5-HT₃ receptors with granisetron does not affect trigeminothalamic nociceptive transmission in rats: Implication for migraine / A.Y. Sokolov, I.B. Sivachenko, S.S. Pantelev, O.A. Lyubashina // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2018. – Vol. 45, N1. – P. 34-41.
951. Soleimanpour, H. Effectiveness of intravenous dexamethasone versus propofol for pain relief in the migraine headache: a prospective double blind randomized clinical trial / H. Soleimanpour [et al.] // *BMC Neurol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 114.
952. Son, B.C. Occipital nerve stimulation for medically refractory hypnic headache / B.C. Son, S.H. Yang, J.T. Hong, S.W. Lee // *Neuromodulation*. – 2012. – Vol. 15. – P. 381-386.
953. Sonohanata, M. Actions of noradrenaline on substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord revealed by in vivo patch recording / M. Sonohanata [et al.] // *J. Physiol. (Lond.)*. – 2004. – Vol. 555. – P. 515-526.
954. Sowell, M.K. The Comorbidity of Migraine and Epilepsy in Children and Adolescents / M.K. Sowell, P.E. Youssef // *Semin. Pediatr. Neurol.* – 2016. – Vol. 23, N1. – P. 83-91.
955. Späth, M. Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia / M. Späth [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 33. – P. 267-270.
956. Speciali, J.G. Tension-type headache / J.G. Speciali, A.L. Eckeli, F. Dach // *Expert Rev. Neurother.* – 2008. – Vol. 8. – P. 839-853.

957. Spengos, K. Memantine and NMDA antagonism for chronic migraine: a potentially novel therapeutic approach? / K. Spengos, C. Theleritis, T. Paparrigopoulos // *Headache*. – 2008. – Vol. 48. – P. 284-286.
958. Sprenger, T. Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack / T. Sprenger [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 3, N62. – P. 516-517.
959. Spritzer, S.D. Topiramate for treatment in patients with migraine and epilepsy / S.D. Spritzer, T.P. Bravo, J.F. Drazkowski // *Headache*. – 2016. – Vol. 56, N6. – P. 1081-1085.
960. Srikiatkachorn, A. Effect of chronic analgesic exposure on the central serotonin system: a possible mechanism of analgesic abuse headache / A. Srikiatkachorn, N.Tarasub, P. Govitrapong // *Headache*. – 2000. – Vol. 40. – P. 343-350.
961. Srikiatkachorn, A. Pathophysiology of chronic daily headache / A. Srikiatkachorn // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2001. – Vol. 5, № 6. – P. 537-544.
962. Srikiatkachorn, A. 5-HT_{2A} receptor activation and nitric oxide synthesis: a possible mechanism determining migraine attacks / A. Srikiatkachorn, C. Suwattanasophon, U. Ruangpattanatawee, P. Phansuwan-Pujito // *Headache*. – 2002. – Vol. 42, N7. – P. 566-574.
963. Srikiatkachorn, A. Pathophysiology of medication overuse headache-an update / A. Srikiatkachorn, S.M. le Grand, W. Supornsilpchai, R.J. Storer // *Headache*. – 2014. – Vol. 54, N1. – P. 204-210.
964. Starling, A.J. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study) / A.J. Starling [et al.] // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38, N6. –P. 1038-1048.
965. Starr, P.A. Chronic stimulation of the posterior hypothalamic region for cluster headache: technique and 1-year results in four patients / P.A. Starr, N.M. Barbaro, N.H. Raskin, J.L. Ostrem // *J. Neurosurg.* – 2007. – Vol. 106. – P. 999-1005.
966. Steen, K.H. A dominant role of acid pH in inflammatory excitation and sensitization of nociceptors in rat skin, in vitro / K.H. Steen, A.E. Steen, P.W. Reeh // *J. Neurosci.* – 1995. – Vol. 15. – P. 3982-3989.
967. Steen, K.H. Inflammatory mediators potentiate pain induced by experimental tissue acidosis / K.H. Steen, A.E. Steen, H.W. Kreysel, P.W. Reeh // *Pain*. – 1996. – Vol. 66, N2-3. – P. 163-170.
968. Steinberg, A. Role of nitric oxide in cluster headache / A. Steinberg, A.I. Nilsson Remahl // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2012. – Vol. 16, N2. – P. 185-190.
969. Steiner, T.J. Migraine: the seventh disabler / T.J. Steiner, L.J. Stovner, G.L. Birbeck // *J. Headache Pain*. – 2013. – Vol. 14. – P. 1.

970. Steiner, T.J. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project / T.J. Steiner [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2014. – Vol. 15. – P. 31.
971. Steiner, T.J. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? / T.J. Steiner [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2018. – Vol. 19, N1. – P. 17.
972. Stepień, A. [Suppressing effect of the serotonin 5HT1B/D receptor agonist rizatriptan on calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration in migraine attacks] / A. Stepień, P. Jagustyn, E.A. Trafny, K. Widerkiewicz // *Neurol. Neurochir. Pol.* – 2003. – Vol. 37, N5. – P. 1013-1023.
973. Stillman, M.J. Treatment of primary headache disorders with intravenous valproate: initial outpatient experience / M.J. Stillman, D. Zajac, L.A. Rybicki // *Headache.* – 2004. – Vol. 44, N1. – P. 65-69.
974. Storer, R.J. Trigeminovascular nociceptive transmission involves N-methyl-D-aspartate and non-N-methyl-D-aspartate glutamate receptors / R.J. Storer, P.J. Goadsby // *Neuroscience.* – 1999. – Vol. 90, N4. – P. 1371-1376.
975. Storer, R.J. GABA receptors modulate trigeminovascular nociceptive neurotransmission in the trigeminocervical complex / R.J. Storer, S. Akerman, P.J. Goadsby // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 134. – P. 896-904.
976. Storer, R.J. Characterization of opioid receptors that modulate nociceptive neurotransmission in the trigeminocervical complex / R.J. Storer, S. Akerman, P.J. Goadsby // *Br. J. Pharmacol.* – 2003 – Vol. 138. – P. 317-324.
977. Storer, R.J. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat / R.J. Storer, S. Akerman, P.J. Goadsby // *Br. J. Pharmacol.* – 2004a. – Vol. 142. – P. 1171-1181.
978. Storer, R.J. GABAA receptor modulation of trigeminovascular nociceptive neurotransmission by midazolam is antagonized by flumazenil / R.J. Storer, S. Akerman, K.G. Shields, P.J. Goadsby // *Brain Res.* – 2004b. – Vol. 1013, N2. – P. 188-193.
979. Storer, R.J. Topiramate inhibits trigeminovascular neurons in the cat / R.J. Storer, P.J. Goadsby // *Cephalalgia.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1049-1056.
980. Storer, R.J. Topiramate is likely to act outside of the trigeminocervical complex / R.J. Storer, P.J. Goadsby // *Cephalalgia.* – 2013. – Vol. 33. – P. 291-300.
981. Stoyanova, I.I. Gamma-aminobutyric acid immunostaining in trigeminal, nodose and spinal ganglia of the cat / I.I. Stoyanova // *Acta Histochem.* – 2004. – Vol. 106, N4. – P. 309-314.
982. Strassman, A.M. Sensitisation of meningeal sensory neurons and the origin of headaches / A.M. Strassman, S.A. Raymond, R. Burstein // *Nature.* – 1996. – Vol. 384. – P. 560-564.

983. Strassman, A.M. Axon diameters and intradural trajectories of the dural innervation in the rat / A.M. Strassman [et al.] // *J. Comp. Neurol.* – 2004. – Vol. 473. – P. 364-376.
984. Strassman, A.M. Response Properties of Dural Nociceptors in Relation to Headache / A.M. Strassman, D. Levy // *J. Neurophysiol.* – 2006. – Vol. 95. – P. 1298-1306.
985. Stratz, T. Treatment of chronic low back pain with tropisetron / T. Stratz, W. Müller // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* – 2004. – Vol. 119. – P. 76-78.
986. Straube, A. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial / A. Straube [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2015. – Vol. 16. – P. 543.
987. Strother, L.C. Targeted orexin and hypothalamic neuropeptides for migraine / L.C. Strother, A. Srikiatkachorn, W. Supornsichai // *Neurotherapeutics.* – 2018. – Vol. 15, N2. – P. 377-390. doi: 10.1007/s13311-017-0602-3.
988. Stuginski-Barbosa, J. Signs of temporomandibular disorders in migraine patients: a prospective, controlled study / J. Stuginski-Barbosa, H.R. Macedo, M.E. Bigal., J.G. Speciali // *Clin. J. Pain.* – 2010. – Vol. 26. – P. 418-421.
989. Summ, O. Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus / O. Summ, A.R. Charbit, A.P. Andreou, P.J. Goadsby // *Brain.* – 2010. – Vol. 133. – P. 2540-2548.
990. Summ, O. TRPV1 receptor blockade is ineffective in different in vivo models of migraine / O. Summ, P.R. Holland, S. Akerman, P.J. Goadsby // *Cephalalgia.* – 2011. – Vol. 31. – P. 172-180.
991. Sundrum, T. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptors in the trigeminovascular system: implications for migraine / T. Sundrum, C.S. Walker // *Br. J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175, N21. – P. 4109-4120. doi: 10.1111/bph.14053. Epub 2017 Oct 25.
992. Supornsilpchai, W. Involvement of pro-nociceptive 5-HT_{2A} receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache / W. Supornsilpchai, S.M. le Grand, A.Srikiatkachorn // *Headache.* – 2010. – Vol. 50, N2. – P. 185-197.
993. Suzuki, R. Descending facilitatory control of mechanically evoked responses is enhanced in deep dorsal horn neurones following peripheral nerve injury / R. Suzuki, W. Rahman, S.P. Hunt, A.H. Dickenson // *Brain Res.* – 2004. – Vol. 1019. – P. 68-76.
994. Svensson, P. Muscle pain in the head: overlap between temporomandibular disorders and tension-type headaches / P. Svensson // *Curr. Opin. Neurol.* – 2007. – Vol 20. – P. 320-325.
995. Sweet, J.A. Occipital Nerve Stimulation for the Treatment of Patients With Medically Refractory Occipital Neuralgia: Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and

- Evidence-Based Guideline / J.A. Sweet [et al.] // *Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 77, N3. – P. 332-341.
996. Taggart, E. Ketorolac in the treatment of acute migraine: a systematic review / E. Taggart [et al.] // *Headache*. – 2013. – Vol. 53, N2. – P. 277-287.
997. Tajti, J. The mechanism of peripheral and central sensitization in migraine. A literature review / J. Tajti, L. Vécsei // *Neuropsychopharmacol Hung*. – 2009. – Vol. 11, N1. – P. 15-21.
998. Takeda, M. Suppressive effect of vagal afferents on the activity of the trigeminal spinal neurons related to the jaw-opening reflex in rats: Involvement of the endogenous opioid system / M. Takeda, T. Tanimoto, K. Ojima, S. Matsumoto // *Brain Research Bulletin*. – 1998. – Vol. 47, N1. – P. 49-56.
999. Takeda, M. Activation of GABAB receptor inhibits the excitability of rat small diameter trigeminal root ganglion neurons / M. Takeda [et al.] // *Neuroscience*. – 2004. – Vol. 123, N2. – P. 491-505.
1000. Takemura, M. GABA B receptor-mediated effects on expression of c-Fos in rat trigeminal nucleus following high- and low-intensity afferent stimulation / M. Takemura, T. Shimada, Y. Shigenaga // *Neuroscience*. – 2001. – Vol. 103, N4. – P. 1051-1058.
1001. Takemura, M. Mechanisms of orofacial pain control in the CNS / M. Takemura [et al.] // *Arch. Histol. Cytol.* – 2006. – Vol. 69, N2. – P. 79-100.
1002. Takeshima, T. Effectiveness and safety of an extended-release tablet of sodium valproate for the prophylactic treatment of migraine: Postmarketing surveillance in Japan / T. Takeshima [et al.] // *Neurol. Clin. Neurosci.* – 2016. – Vol. 4, N4. – P. 134-141.
1003. Tanimoto, T. Suppressive effect of vagal afferents on cervical dorsal horn neurons responding to tooth pulp electrical stimulation in the rat / T. Tanimoto, M. Takeda, S. Matsumoto // *Exp. Brain Res.* – 2002. – Vol. 145. – P. 468-479.
1004. Tassorelli, C. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study / C. Tassorelli [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Vol. 91, N4. – P. e364-e373.
1005. Taub, D. Hemicrania continua presenting as temporomandibular joint pain / D. Taub, A. Stiles, A.G. Tucke // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2008. – Vol. 105 – P. 35-37.
1006. Tavanaiepour, D. Peripheral neuromodulation for treatment of chronic migraine headache / Tavanaiepour D, Levy RM // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2014. – Vol. 25. – P. 11-14.
1007. Taylor, B.K. Spinal Inhibitory Neurotransmission in Neuropathic Pain / B.K. Taylor // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2009. – Vol. 13, N3. – P. 208-214.

1008. Taylor, C.P. Pharmacology of dextromethorphan: Relevance to dextromethorphan/quinidine (Nuedexta®) clinical use / C.P. Taylor [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 164. – P. 170-182.
1009. Tchivileva, I.E. Temporal change in headache and its contribution to the risk of developing first-onset temporomandibular disorder in the Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment (OPPERA) study / I.E. Tchivileva [et al.] // *Pain.* – 2017. – Vol. 158, N1. – P. 120-129.
1010. Tepper, D.E. Non-steroidal anti-inflammatories for the acute treatment of migraine / D.E. Tepper // *Headache.* – 2013. – Vol. 53, N1. – P. 225-226.
1011. Tepper, S.J. Mechanisms of Action of the 5-HT_{1B/1D} Receptor Agonists / S. J. Tepper, M. Rapoport, D. Sheftell // *Arch. Neurol.* – 2002. – Vol. 59. – P. 1084-1088.
1012. Tepper, S.J. Acute treatment of migraine / S.J. Tepper, R. Spears // *Neurol. Clin.* – 2009. – Vol. 27, N2. – P. 417-427.
1013. Tepper, S.J. Non-Invasive Neuromodulation: The Next Step in Migraine Care? / S.J. Tepper // *Practical neurology.* – MAY 2017. – P. 30-33.
1014. Ter Horst, G.J. Trigeminal nociception-induced cerebral Fos expression in the conscious rat / G.J. Ter Horst [et al.] // *Cephalalgia.* – 2001. – Vol. 21, N10. – P.963-975.
1015. Terbach, N. Structure-function studies for the panacea, valproic acid / N. Terbach, R.S. Williams // *Biochem. Soc. Trans.* – 2009. – Vol. 37 (Pt 5). – P. 1126-32.
1016. Terrón, J.A. 5-HT₇ receptor mRNA expression in human trigeminal ganglia / J.A. Terrón, I. Bouchelet, E. Hamel // *Neurosci Lett.* – 2001. – Vol. 302, N1. – P. 9-12.
1017. Terrón, J.A. 5-HT₇ receptor-mediated dilatation in the middle meningeal artery of anesthetized rats / J.A. Terrón, E. Martínez-García // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 560, N1. – P. 56-60.
1018. Tfelt-Hansen, P. Taking the negative view of current migraine treatments: the unmet needs / P. Tfelt-Hansen, J. Olesen // *CNS Drugs.* – 2012. – Vol. 26, N5. – P. 375-382.
1019. Tfelt-Hansen, P.C. Why should American headache and migraine patients still be treated with butalbital-containing medicine? / P.C. Tfelt-Hansen, H.C. Diener // *Headache.* – 2012. – Vol. 52, N4. –P. 672-674.
1020. Theoharides, T.C. The role of mast cells in migraine pathophysiology / T.C. Theoharides [et al.] // *Brain Res. Rev.* – 2005. – Vol. 49. – P. 65-76.
1021. Thomas, D.R. 5-HT₇ receptors / D.R. Thomas, J.J. Hagan // *Curr. Drug. Targets CNS Neurol. Disord.* – 2004. – Vol. 3, N1. – P. 81-90.
1022. Thompson, D.F. Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review / D.F. Thompson, H.S. Saluja // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2017. – Vol. 42, N4. – P. 394-403.

1023. Thurston, C.L. Effects of vagal afferent stimulation on ON and OFF cells in the rostroventral medulla: relationships to nociception and arterial blood pressure / C.L. Thurston, A. Randich // *J. Neurophysiol.* – 1992. – Vol. 67, N1. – P. 180-196.
1024. Thurston, C.L. Responses of on and off cells in the rostral ventral medulla to stimulation of vagal afferents and changes in mean arterial blood pressure in intact and cardiopulmonary deafferented rats / C.L. Thurston, A. Randich // *Pain.* – 1995. – Vol. 62, N1. – P. 19-38.
1025. Tillu, D.V. Descending facilitatory pathways from the RVM initiate and maintain bilateral hyperalgesia after muscle insult / D.V. Tillu, G.F. Gebhart, K.A. Sluka // *Pain.* – 2008. – Vol. 136, N3. – P. 331-339.
1026. Todd, A.J. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn / A.J. Todd // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2010. – Vol. 11, N12. – P. 823-836.
1027. Torelli, P. Psychiatric comorbidity and headache: clinical and therapeutical aspects / P. Torelli, G. Lambru, G.C. Manzoni // *Neurol. Sci.* – 2006. – Vol. 27, Suppl. 2. – P. S73-76.
1028. Torta, R. Migraine and depression comorbidity: antidepressant options / R. Torta, V. Ieraci // *Neurol. Sci.* – 2012. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. S117-8.
1029. Tortorici, V. Naloxone partial reversal of the antinociception produced by dipyrrone microinjected into the periaqueductal gray of rats. Possible involvement of medullary off- and on-cells / V. Tortorici, E. Vásquez, H. Vanegas // *Brain Res.* – 1996. – Vol. 725. – P. 106-110.
1030. Tortorici, V. Comparison of morphine and kainic acid microinjections into identical PAG sites on the activity of RVM neurons / V. Tortorici, M. Morgan // *J. Neurophysiol.* – 2002. – Vol. 88. – P. 1707-1715.
1031. Tozzi, A. Critical role of calcitonin gene-related peptide receptors in cortical spreading depression / A. Tozzi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 2012. – Vol. 109, N46. – P. 18985-18990.
1032. Tulunay, F.C. The efficacy and safety of dipyrrone (Novalgine) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study / F.C. Tulunay [et al.] // *Funct. Neurol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 197-202.
1033. Tvedskov, J.F. The prophylactic effect of valproate on glyceryltrinitrate induced migraine / J.F. Tvedskov [et al.] // *Cephalalgia.* – 2004. – Vol. 24, N7. – P. 576-85.
1034. Tvedskov, J.F. The effect of propranolol on glyceryltrinitrate-induced headache and arterial response / J.F. Tvedskov [et al.] // *Cephalalgia.* – 2004. – Vol. 24, N12. – P. 1076-1087.
1035. Vadivelu, S. Occipital nerve stimulation for refractory headache in the Chiari malformation population / S. Vadivelu, P. Bolognese, T.H. Milhorat, A.Y. Mogilner // *Neurosurg.* – 2012. – Vol. 70. – P. 1430-1436.

1036. Van den Maagdenberg, A.M. A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression / A.M. Van den Maagdenberg [et al.] // *Neuron*. – 2004. – Vol. 41, N5. – P. 701-710.
1037. Van den Maagdenberg, A.M. Migraine: gene mutations and functional consequences / A.M. Van den Maagdenberg, J. Haan, G.M. Terwindt, M.D. Ferrari // *Curr. Opin. Neurol.* – 2007. – Vol. 20. – P. 299-305.
1038. Vasquez, E. The antinociceptive effect of PAG-microinjected dipyrone in rats is mediated by endogenous opioids of the rostral ventromedial medulla / E. Vasquez, H. Vanegas // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 854. – P. 249-252.
1039. Vazquez, E. Antinociception induced by intravenous dipyrone (metamizol) upon dorsal horn neurons: involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats / E. Vazquez, N. Hernandez, W. Escobar, H. Vanegas // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 1048. – P. 211-217.
1040. Vecchia, D. Migraine: a disorder of brain excitatory-inhibitory balance? / D. Vecchia, D. Pietrobon // *Trends Neurosci.* – 2012. – Vol. 35, N8. – P. 507-520.
1041. Veloso, F. Headache secondary to deep brain implantation / F. Veloso, K. Kumar, C. Toth // *Headache*. – 1998. – Vol. 38. – P. 507-515.
1042. Vergne-Salle, P. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dolasetron, a 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist, in patients with fibromyalgia / P. Vergne-Salle [et al.] // *Eur. J. Pain.* – 2011. – Vol. 15. – P. 509-514.
1043. Vidović, V. Pseudobulbar affect in multiple sclerosis patients / V. Vidović, M. Č. Rovazdi, O. Kraml, V. B. Kes // *Acta Clin. Croat.* – 2015. – Vol. 54, N2. – P. 159-163.
1044. Vieira, D.S. Cerebrospinal fluid GABA levels in chronic migraine with and without depression / D.S. Vieira [et al.] // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1090, N1. – P. 197-201.
1045. Vieira, D.S. Glutamate levels in cerebrospinal fluid and triptans overuse in chronic migraine / D.S. Vieira [et al.] // *Headache*. – 2007. – Vol. 47, N6. – P. 842-847.
1046. Vikelis, M. The role of glutamate and its receptors in migraine / M. Vikelis, D.D. Mitsikostas // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. – 2007. – Vol. 6. – P. 251-257.
1047. Vikelis, M. A new era in headache treatment / M. Vikelis, K.C. Spingos, A.M. Rapoport // *Neurol. Sci.* – 2018. – Vol. 39, Suppl. 1. – P. 47-58.
1048. Vila-Pueyo, M. Targeted 5-HT_{1F} Therapies for Migraine / M. Vila-Pueyo // *Neurotherapeutics*. – 2018. – Vol. 15, N2. – P. 291-303.
1049. Vila-Pueyo, M. Brain structure and function related to headache: Brainstem structure and function in headache / M. Vila-Pueyo, J. Hoffmann, M. Romero-Reyes, S. Akerman //

- Cephalalgia. 2018 Jan 1:333102418784698. doi: 10.1177/0333102418784698. [Epub ahead of print]
1050. Villalon, C.M. Migraine: Pathophysiology, Pharmacology, Treatment and Future Trends / C.M. Villalon [et al.] // *Current Vascular Pharmacology*. – 2003. – Vol. 1. – P. 71-84.
1051. Villalón, C.M. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs / C.M. Villalón, J. Olesen // *Pharmacol. Ther.* – 2009. Vol. 124, N3. – P. 309-323.
1052. Villalón, C.M. The Role of 5-Hydroxytryptamine in the Pathophysiology of Migraine and its Relevance to the Design of Novel Treatments / C.M. Villalón, A.M. VanDenBrink // *Mini Rev Med Chem*. – 2017. – Vol. 17, N11. – P. 928-938.
1053. Vit, J.P. Adenovector GAD65 gene delivery into the rat trigeminal ganglion produces orofacial analgesia / J.P. Vit [et al.] // *Mol. Pain*. – 2009. – Vol. 5. – p. 42.
1054. Voigt, A.W. Chronic Daily Headache: Mechanisms and Principles of Management / A.W. Voigt, H.J. Gould 3rd // *Curr. Pain Headache Rep*. – 2016. – Vol. 20, N2. – P. 10.
1055. Voisin, D.L. Ascending connections from the caudal part to the oral part of the spinal trigeminal nucleus in the rat / D.L. Voisin [et al.] // *Neurosci*. – 2002. – Vol. 109, N1. – P.183-193.
1056. Voisin, D.L. Nociceptive stimulation activates locus coeruleus neurones projecting to the somatosensory thalamus in the rat / D.L.Voisin, N. Guy, M. Chalus, R. Dallel // *J. Physiol. (Lond.)*. – 2005. – Vol. 566. – P. 929-937.
1057. Voog, U. Influence of serotonin on the analgesic effect of granisetron on temporomandibular joint arthritis / U. Voog [et al.] // *Mediators Inflamm*. – 2004. – Vol. 13. – P. 373-376.
1058. Walkembach, J. Interactions of metoclopramide and ergotamine with human 5-HT(3A) receptors and human 5-HT reuptake carriers / J. Walkembach, M. Brüss, B.W. Urban, M.Barann // *Br. J. Pharmacol*. – 2005. – Vol. 146. – P. 543-552.
1059. Walling, I. Occipital Nerve Stimulation Attenuates Neuronal Firing Response to Mechanical Stimuli in the Ventral Posteromedial Thalamus of a Rodent Model of Chronic Migraine / I. Walling [et al.] // *Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 81, N4. – p. 696-701.
1060. Wang, D. Gamma-aminobutyric acid- and glycine-immunoreactive neurons postsynaptic to substance P-immunoreactive axon terminals in the superficial layers of the rat medullary dorsal horn / D. Wang [et al.] // *Neurosci Lett*. – 2000. – Vol. 288, N3. – P. 187-190.
1061. Wang, D. Synaptic connections between trigemino-parabrachial projection neurons and gamma-aminobutyric acid- and glycine-immunoreactive terminals in the rat / D. Wang, J.H. Wu, Y.X.Dong, Y.Q. Li // *Brain Res*. – 2001. – Vol. 921, N1-2. – P. 133-137.

1062. Wang, N. Peripheral muscle targets and central projections of the mesencephalic trigeminal nucleus in macaque monkeys / N. Wang, P.J. May // *Anat. Rec.* – 2008. – Vol. 291, N8. – P. 974-987.
1063. Wang, W. 5-HT₃ Receptor Antagonists for Propofol Injection Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / X. Wang [et al.] // *Clin. Drug Investig.* – 2016. – Vol. 36. – P. 243-253.
1064. Wang, X.M. Effect of antisense knock-down of α_2A - and α_2C -adrenoceptors on the antinociceptive action of clonidine on trigeminal nociception in the rat / X.M. Wang, Z.J. Zhang, R. Bains, S.S. Mokha // *Pain.* – 2002. – Vol. 98. – P. 27-35.
1065. Wang, X. Selective inhibition of 5-HT₇ receptor reduces CGRP release in an experimental model for migraine / X.Wang [et al.] // *Headache.* – 2010. – Vol. 50, N4. – P. 579-587.
1066. Wang, X. 5-HT₇ receptors are involved in neurogenic dural vasodilatation in an experimental model of migraine / X.Wang [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* – 2014. – Vol. 54, N2. – P. 164-170.
1067. Wang, X. 5-HT₇ Receptors Are Not Involved in Neuropeptide Release in Primary Cultured Rat Trigeminal Ganglion Neurons / X. Wang [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* – 2016. – Vol. 59, N2. – P. 251-259.
1068. Watson, D.H. Head pain referral during examination of the neck in migraine and tension-type headache / D.H. Watson, P.D. Drummond // *Headache.* – 2012. – Vol. 52. – P. 1226-1235.
1069. Waung, M.W. Metabotropic glutamate receptor 5: a target for migraine therapy / M.W. Waung [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2016. – Vol. 3, N8. – P. 560-571.
1070. Waung, M.W. Metabotropic glutamate receptor 5: a target for migraine therapy / M.W. Waung [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2016. – Vol. 3. – P. 560-571.
1071. Wei, D.Y. Overview of Trigeminal Autonomic Cephalalgias: Nosologic Evolution, Diagnosis, and Management / D.Y. Wei, J.J. Yuan Ong, P.J. Goadsby // *Ann. Indian Acad. Neurol.* – 2018. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. S39-S44.
1072. Weinberg, M.A. Recognition and treatment of migraine patient in dental practice / M.A. Weinberg, G. Gopinathan // *NY State Dent. J.* – 2009. – Vol. 75. – P. 28-33.
1073. Weinbroum, A.A. The role of dextromethorphan in pain control / A.A. Weinbroum, V. Rudick, G. Paret, R. Ben-Abraham // *Can. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 47. – P. 585-596.
1074. Weinbroum, A.A. Dextromethorphan and dexmedetomidine: new agents for the control of perioperative pain / A.A. Weinbroum, R. Ben-Abraham // *Eur J. Surg.* – 2001. – Vol. 167. – P. 563-569.
1075. Welch, K.M. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? / K.M. Welch, V. Nagesh, S.K. Aurora, N. Gelman // *Headache.* – 2001. – Vol. 41, N7. – P. 629-637.

1076. Wenzel, R.G. Topiramate for migraine prevention / R.G.Wenzel, K. Schwarz, R.S. Padiyara // *Pharmacotherapy*. – 2006. – Vol. 26, N3. – P. 375-387.
1077. Werling, L.L. Dextromethorphan as a potential neuroprotective agent with unique mechanisms of action / L.L. Werling, E.C. Lauterbach, U. Calef // *Neurologist*. – 2007a. – Vol. 13. – P. 272-293.
1078. Werling, L.L. A comparison of the binding profiles of dextromethorphan, memantine, fluoxetine and amitriptyline: treatment of involuntary emotional expression disorder / L.L. Werling, A. Keller, J.G. Frank, S.J. Nuwayhid // *Exp. Neurol.* – 2007b. – Vol. 207. – P. 248-257.
1079. Wess, J. Muscarinic receptor subtypes mediating central and peripheral antinociception studied with muscarinic receptor knockout mice: a review / J. Wess [et al.] // *Life Sci.* – 2003. – Vol. 72, N18-19. – P. 2047-2054.
1080. Wessman, M. The molecular genetics of migraine / M. Wessman, M.A. Kaunisto, M. Kallela, A. Palotie // *Ann. Med.* – 2004. – Vol. 36. – P. 462-473.
1081. Wessman, M. Migraine: a complex genetic disorder / M. Wessman [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6. – P. 521-532.
1082. Wier, W.G. Sympathetic neurogenic Ca²⁺ signalling in rat arteries: ATP, noradrenaline and neuropeptide Y / W.G. Wier, W.J. Zang, C. Lamont, H. Raina // *Exp. Physiol.* – 2009. – Vol. 94, N1. – P. 31-37.
1083. Wiffen, P.J. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults / P.J. Wiffen, S. Derry, R.A. Moore, E.A. Kalso // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. Apr 10;(4):CD005451.
1084. Wilkinson, D. Preventing Episodic Migraine With Caloric Vestibular Stimulation: A Randomized Controlled Trial / D. Wilkinson [et al.] // *Headache*. – 2017. – Vol. 57, N7. – P. 1065-1087.
1085. Williamson, D.J. Neurogenic inflammation in the context of migraine / D.J. Williamson, R.J. Hargreaves // *Microsc. Res. Tech.* – 2001. – Vol. 53. – P. 167-178.
1086. Winkler, C.W. Kappa opioid receptor (KOR) and GAD67 immunoreactivity are found in OFF and NEUTRAL cells in the rostral ventromedial medulla / C.W. Winkler [et al.] // *J. Neurophysiol.* – 2006. – Vol. 96, N6. – P. 3465-3473.
1087. Woda, A. Pain in the Trigeminal System: from Orofacial Nociception to Neural Network Modeling / Woda A. // *J. Dent. Res.* – 2003. – Vol. 82. – P. 764-768.
1088. Wolf, H. Preclinical and clinical pharmacology of the 5-HT₃ receptor antagonists / Wolf, H. // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* – 2000. – Vol. 113. – P. 37-45.

1089. Wolff, H.G. Headache mechanisms / H.G. Wolff // Bull. US Army Med. Dep. – 1948. –Vol. 8, N8. – P. 641-653.
1090. Wolff, H.G. Headache and Other Head Pain / H.G. Wolff. – New York: Oxford University Press, 1963.
1091. Woolf, C.J. Nociceptors – noxious stimulus detectors / C.J. Woolf, Q. Ma // Neuron. – 2007. – Vol. 55. – P. 353-364.
1092. Worsley, M.A. Chronic tooth pulp inflammation induces persistent expression of phosphorylated ERK (pERK) and phosphorylated p38 (pp38) in trigeminal subnucleus caudalis / M.A. Worsley [et al.] // Neuroscience. – 2014. – Vol. 269. – P. 318-330.
1093. Xiao, Y. Release of glutamate and CGRP from trigeminal ganglion neurons: Role of calcium channels and 5-HT1 receptor signaling / Y. Xiao, J.A. Richter, J.H. Hurley // Mol. Pain. – 2008. – Vol. 4. – P. 12.
1094. Xiao, Y. Traditional Chinese patent medicine for prophylactic treatment of migraine: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials / Y. Xiao [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2015. – Vol. 22, N2. – P. 361-368.
1095. Xie, J.Y. Kappa opioid receptor antagonists: A possible new class of therapeutics for migraine prevention / J.Y. Xie [et al.] // Cephalalgia. – 2017. – Vol. 37, N8. – P. 780-794.
1096. Xu, H. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans / H. Xu, W. Han, J. Wang, M. Li // J. Headache Pain. – 2016. – Vol. 17, N1. – P. 113.
1097. Xu, M. NMDA receptor mediated activation of medullary pro-nociceptive neurons is required for secondary thermal hyperalgesia / M. Xu, C.J. Kim, M.J. Neubert, M.M. Heinricher // Pain. – 2007. – Vol. 127. – P. 253-262.
1098. Xue, M. The headache of a hyperactive calcium channel / M. Xue, C. Rosenmund // Neuron. – 2009. – Vol. 61, N5. – P. 653-654.
1099. Yamada, M. Cholinergic dilation of cerebral blood vessels is abolished in M(5) muscarinic acetylcholine receptor knockout mice / M. Yamada [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2001. – Vol. 98, N24. – P. 14096-14101.
1100. Yamamura, H. Cardiovascular and neuronal responses to head stimulation reflect central sensitization and cutaneous allodynia in a rat model of migraine / H. Yamamura [et al.]// J. Neurophysiol. – 1999. – Vol. 81, N2. – P. 479-493.
1101. Yang, K. Distribution and depression of the GABA-B rec in the spinal dorsal horn of adult rat / K. Yang, D. Wang, Y.Q. Li // Brain Res. Bull. – 2001. – Vol. 55. – P.479-485.
1102. Yang, K. Blockade of GABA(B) receptors facilitates evoked neurotransmitter release at spinal dorsal horn synapse / K. Yang, H. Ma // Neuroscience. – 2011. – Vol 193. – P. 411-420.

1103. Yang, L.P. Dextromethorphan/quinidine: a review of its use in adults with pseudobulbar affect / L.P. Yang, E.D. Deeks // *Drugs*. – 2015. – Vol. 75, N1. – P. 83-90.
1104. Yarnitsky, D. Wolff Award: possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine / D. Yarnitsky [et al.] // *Headache*. – 2003. – Vol. 43. – P.704-714.
1105. Yarnitsky, D. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain / D. Yarnitsky [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88, N13. – P. 1250-1255.
1106. Ye, R. N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for migraine: a potential therapeutic approach / R. Ye, X. Kong, J. Han, G. Zhao // *Med. Hypotheses*. – 2009. – Vol. 72. – P. 603-605.
1107. Yoon, M.S. Prevalence of facial pain in migraine: a population-based study / M.S. Yoon [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30. – P. 92-96.
1108. Young, W.B. Allodynia as a complication of migraine: background and management / W.B. Young // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2009. – Vol. 11, N1. – P. 3-9.
1109. Young, W.B. Occipital nerve stimulation for chronic migraine / W.B. Young // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2014. – Vol. 18. – P. 396.
1110. Younger, D.S. Epidemiology of Migraine / D.S. Younger // *Neurol. Clin.* – 2016. – Vol. 34, N4. – P. 849-861.
1111. Yousfi-Malki, M. Induction of Fos-like protein in neurons of the medulla oblongata after electrical stimulation of the vagus nerve in anesthetized rabbit / M. Yousfi-Malki, J.J. Puizillout // *Brain Research*. – 1994. – Vol. 635. – P. 317-322.
1112. Yu, S. Update of chronic tension-type headache / S. Yu, X. Han // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2015. – Vol. 19, N1. – P. 469.
1113. Yu, W. Treatment of sporadic hemiplegic migraine with calcium-channel blocker verapamil / Yu W, S.H. Horowitz // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60, N1. – P. 120-121.
1114. Yuan, H. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part III / H. Yuan, S.D. Silberstein // *Headache*. – 2016. – Vol. 56, N3. – P. 479-490.
1115. Yuan, H. Vagus Nerve Stimulation and Headache / H. Yuan, S.D. Silberstein // *Headache*. – 2017. – Vol. 57, Suppl. 1. – P. 29-33.
1116. Yurekli, V.A. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups / V.A. Yurekli [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2008. – Vol. 9, N1. – P. 37-41.
1117. Zagami, A.S. Stimulation of cranial vessels excites nociceptive neurones in several thalamic nuclei of the cat / A.S. Zagami, G.A. Lambert // *Exp. Brain Res.* – 1990. – Vol. 81. – P. 552-566.

1118. Zakharov, A. Hunting for origins of migraine pain: cluster analysis of spontaneous and capsaicin-induced firing in meningeal trigeminal nerve fibers / A. Zakharov [et al.] // *Front. Cell Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 287.
1119. Zarccone, D. Shared mechanisms of epilepsy, migraine and affective disorders / D. Zarccone, S. Corbetta // *Neurol. Sci.* – 2017. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. 73-76.
1120. Zawertailo, L.A. Effect of metabolic blockade on the psychoactive effects of dextromethorphan / L.A. Zawertailo, R.F. Tyndale, U. Busto, E.M. Sellers // *Hum. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 25, N1. – P. 71-79.
1121. Zeilhofer, H.U. Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control / H.U. Zeilhofer, H. Wildner, G.E. Yévenes // *Physiol. Rev.* – 2012. – Vol. 92, N1. – P. 193-235.
1122. Zeitz, K.P. The 5-HT₃ subtype of serotonin receptor contributes to nociceptive processing via a novel subset of myelinated and unmyelinated nociceptors / Zeitz, K.P. [et al.] // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1010-1019.
1123. Zerari-Mailly, F. Trigemino-Solitarii-Facial Pathway in Rats / F. Zerari-Mailly, P. Buisseret, C. Buisseret-Delmas, A. Nosjean // *J. Comp. Neurol.* – 2005. – Vol. 487. – P. 176-189.
1124. Zhang, L.L. The development of cranial nerve and visceral afferents to the nucleus of the solitary tract in the rat / L.L. Zhang L.L., K.W. Ashwell // *Anat. Embryol.* – 2001. – Vol. 204, N2. – P.135-151.
1125. Zhang, L. Electrophysiological Heterogeneity of Spinally Projecting Serotonergic and Nonserotonergic Neurons in the Rostral Ventromedial Medulla / L. Zhang, K.T. Sykes, A.V. Buhler, D.L. Hammond // *J. Neurophysiol.* – 2006. – Vol. 95. – P.1853-1863.
1126. Zhang, L. Ca²⁺-dependent and Na⁺-dependent K⁺ conductances contribute to a slow AHP in thalamic paraventricular nucleus neurons: a novel target for orexin receptors / L. Zhang, M. Kolaj, L.P. Renaud // *J. Neurophysiol.* – 2010. – Vol. 104, N4. – P. 2052-2062.
1127. Zhang, S. Central sensitization in thalamic nociceptive neurons induced by mustard oil application to rat molar tooth pulp / S. Zhang [et al.] // *Neuroscience.* – 2006. – Vol. 142, N 3. – P. 833-842.
1128. Zhang, X. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura / X. Zhang [et al.] // *J. Neurosci.* – 2010. – Vol. 30, N26. – P. 8807-8814.
1129. Zhang, X. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression / X. Zhang [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2011. – Vol. 69, N5. – P. 855-865.
1130. Zhang, X.C. Sensitization and activation of intracranial meningeal nociceptors by mast cell mediators / X.C. Zhang, A.M. Strassman, R. Burstein, D. Levy // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – Vol. 322. – P.806-812.

1131. Zhang ,Y. Migraine and stroke / Y. Zhang, A. Parikh, S. Qian // *Stroke Vasc. Neurol.* – 2017. – Vol. 2, N3. – P. 160-167.
1132. Zhao, J. The sensory innervation of the calvarial periosteum is nociceptive and contributes to headache-like behavior / J. Zhao, D. Levy // *Pain.* – 2014. – Vol. 155, N7. – P. 1392-1400.
1133. Zhao, J. Cortical Spreading Depression Promotes Persistent Mechanical Sensitization of Intracranial Meningeal Afferents: Implications for the Intracranial Mechanosensitivity of Migraine / J. Zhao, D. Levy // *eNeuro.* – 2016. – Vol. 3, Issue 6.
1134. Zhou J. Convergence of spinal trigeminal and cochlear nucleus projections in the inferior colliculus of the guinea pig / J. Zhou, S. Shore // *J. Comp. Neurol.* – 2006. – Vol. 95, N1. – P. 100-112.
1135. Zhu, X. Cyclooxygenase-1 in the spinal cord plays an important role in postoperative pain / X. Zhu, D. Conklin, J.C. Eisenach // *Pain.* – 2003. – Vol. 104. – P. 15-23.
1136. Zielman, R. Cortical glutamate in migraine / R. Zielman [et al.] // *Brain.* – 2017. – Vol. 140, N7. – P. 1859-1871.