

Биохимические аспекты патогенеза мигрени

Ю. В. Болдырева, И. А. Лебедев, С. Н. Суплотов, М. В. Бажина,
Е. А. Гавриленко, О. В. Сенаторова

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

РЕЗЮМЕ

В статье приведен анализ современных источников литературы, посвященных биохимическим аспектам патогенеза мигрени. Описана роль тригеминоваскулярной системы и роль биологически активных веществ, вовлеченных в этот процесс. Понимание описанных механизмов позволит улучшить продолжительность и качество жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мигрень, биохимия, патогенез, головная боль, тригеминоваскулярная система, нейротрансмиттеры, нейромедиаторы, нейропептиды.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biochemical aspects of migraine pathogenesis

Yu. V. Boldyreva, I. A. Lebedev, S. N. Suplotov, M. V. Bazhina,
E. A. Gavrilenko, O. V. Senatorov

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

SUMMARY

The article provides an analysis of modern literature sources devoted to the biochemical aspects of the pathogenesis of migraine. The role of the trigeminovascular system, etc. is described. biologically active substances involved in this process. Understanding the described processes makes it possible to increase the duration and quality of life of patients.

KEYWORDS: migraine, biochemistry, pathogenesis, headache, trigeminovascular system, neurotransmitters, neuropeptides.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Цель исследования

Обобщить и систематизировать имеющиеся данные литературы о биохимических аспектах патогенеза мигрени.

Материалы и методы

Проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы, предоставленной в электронных базах данных PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, eLibrary, посвященной биохимическим аспектам патогенеза мигрени. Полученные данные проанализированы, систематизированы, обобщены.

Результаты и обсуждение

Мигрень – распространенное неврологическое заболевание, характеризуется повторяющимися приступами головной боли средней и сильной интенсивности, сопровождающееся тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией [1].

В настоящее время патогенез мигрени объясняется в рамках тригеминоваскулярной системы [2]. Данная система включает ганглий тройничного нерва и его периферические отростки, которые иннервируют чувствительные к боли внутричерепные структуры – мозговые оболочки. Центральные аксоны, идущие из клеток тройничного ганглия, передают ноцицептивные импульсы к тригеминоваскулярным нейронам второго порядка

в стволе головного мозга. Эти нейроны, в свою очередь, проецируются на тригеминальные нейроны третьего порядка, находящиеся в таламусе, которые затем передают импульсы на соматосенсорную кору мозга [3]. Пароксизмы электрической гиперактивности стволовых чувствительных ядер приводят к повышенному эфферентному потоку по стволу тройничного нерва, который, доходя до терминалей, находящихся в твердой мозговой оболочке, приводит к выбросу в полость черепа биологически активных веществ, что приводит сначала к вазоконстрикции, а затем – к вазодилатации.

В патогенез мигрени вовлечены такие пептиды, как аденомедуллин, амилин, пептид, родственные гену кальцитонина, гипоталамический полипептид, активирующий аденилатциклазу, и вазоактивный интестинальный полипептид. Они опосредуют свои эффекты через рецепторы, связанные с G-белком. Рецепторы активируют зависимый от циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) сигнальный путь [4]. Доклинические данные свидетельствуют о том, что этот путь приводит к открытию АТФ-чувствительных калиевых каналов (КАТР), что может быть последним общим путем в генезе мигренозной боли [1].

В совокупности нейропептиды связываются с рецепторами, которые экспрессируются на нескольких уровнях

тригеминоваскулярной системы, в которой внемозговая сосудистая сеть, внемозговая сосудистая сеть и тройничный ганглий не защищены мозговым барьером.

Было высказано предположение, что сенсibilизация афферентов тройничного нерва имеет решающее значение для развития хронической мигрени, при которой наблюдается значительное увеличение транзиторного рецепторного потенциала ваниллоидного рецептора типа 1 (TRPV1), иммунореактивного в нервных волокнах, иннервирующих стенки артерий скальпа [5]. Эти рецепторы, активируемые в сенсорных нейронах малого диаметра, способствуют возбуждению тригеминоваскулярного пути и опосредуют высвобождение пептида, родственного гену кальцитонина (CGRP), и субстанции P, что приводит к сенсibilизации [6, 7].

Эффективность инъекций ботулотоксина А приводит к повышению уровня CGRP и вазоактивного кишечного пептида (VIP) [8], что уменьшает количество TRPV1-позитивных нейронов в тройничном ганглии крыс после инъекции [9]. Этот процесс происходит посредством ингибирования переноса TRPV1 через плазматическую мембрану, что указывает на возможность того, что периферическая сенсibilизация является ключевым признаком хронической мигрени.

В работах последних лет выявлены механизмы, способные активировать одновременно два процесса, ассоциированных с мигренью: расширение менингеальных сосудов (вазодилатация) и боль. В клетках эндотелия сосудов и в нервных окончаниях синтезируются оксид азота (NO) и гидрогена сульфид (H_2S). Эндогенный H_2S производится преимущественно посредством метаболизма серосодержащих аминокислот начиная с метионина и его преобразования в гомоцистеин [10].

В организме образование H_2S происходит с участием цистатионин- γ -лиазы (cystathionine-gamma-lyase, CTH), цистатионин- β -синтазы (cystathionine-beta-synthase, CBS). Белок CTH локализован в основном в эндотелиальных клетках сосудов, а CBS – в нейронах. Оба фермента используют цистеин в качестве основного субстрата при продукции H_2S . Также H_2S действует на АТФ-чувствительные калиевые каналы (ATP-activated inward rectifier potassium channel) гладкомышечных клеток. Это способствует вазодилатации [10].

При нарушениях в цикле фолатов имеет место избыток гомоцистеина, а большинство рассмотренных сигнальных путей ведут к активации NO-синтаз. Оба вещества (NO и H_2S) свободно проникают через мембраны клеток, взаимодействуя, они образуют молекулу нитрооксида (HNO), которая активирует на окончании тройничного нерва TRPA1-рецептор, что приводит к притоку кальция в клетку. Внутриклеточный кальций активирует экзоцитоз и выброс CGRP (CALCA). Последний активирует вазодилатацию за счет релаксации гладкой мускулатуры сосудов и боль, взаимодействуя с афферентом тройничного нерва. При этом сигнал возвращается на окончание нерва и повторно активирует приток кальция и выброс CGRP. Соответственно, приводя к образованию единой запущенной цикла, выброс

CGRP запускает цикл реакций, приводящих к возникновению самого приступа боли и сопутствующей ему вазодилатации. Завершение мигренозной атаки является затуханием этого циклического сигнала и может быть связано с истощением CGRP [10].

Также при хронической мигрени наблюдаются более высокие межприступные уровни вазоактивных нейропептидов в плазме, таких как CGRP, VIP и полипептид-38, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP-38), по сравнению с эпизодической мигренью [11–14], что согласуется с измененной функцией тройничного нерва и указывает на то, что эти нейропептиды могут быть ключевыми медиаторами нейрогенного воспаления.

PACAP-38 и VIP являются вазоактивными пептидами, принадлежащими к надсемейству пептидов секретин/глюкагон, и обнаруживаются в периваскулярных парасимпатических нервных волокнах [15, 16]. PACAP-38 широко экспрессируется в областях, регулирующих головную боль, таких как гипофиз, ствол мозга, гипоталамус и кора [17]. Клинические исследования показали, что инфузия PACAP-38 вызывает мигренозный приступ у 73 % пациентов с мигренью без ауры [18]. Напротив, вызванная VIP-индуцированная вазодилатация черепных артерий не вызывала приступов мигрени у пациентов с мигренью [19] и вызывала лишь легкую кратковременную головную боль у здоровых людей [20]. Также было обнаружено, что инфузия PACAP-38 вызывает фотофобию, расширение сосудов мозговых оболочек и повышенную нейронную активацию в ганглиях тройничного нерва и спинномозговом ядре тройничного нерва (SpV) у мышей дикого типа по сравнению с мышами с дефицитом PACAP-38 [21].

Эти исследования подтверждают роль PACAP-38 в патофизиологии мигрени, при которой постоянная экспрессия может лежать в основе хронических приступов мигрени. Кроме того, новые данные свидетельствуют о том, что открыватели аденозин-5'-трифосфат-чувствительных калиевых каналов (КАТФ) могут играть роль в механизмах мигрени посредством вазодилаторной экспрессии в черепных артериях и тройничном ганглии [22, 23].

В клинических исследованиях внутривенное вливание синтетического вещества, открывающего каналы КАТФ, расширяло экстрацеребральные артерии и индуцировало головную боль у пациентов без мигрени [24], в то время как приступы характерной головной боли возникали у пациентов с мигренью с [25] и без ауры [26]. Это говорит о том, что открытие КАТФ-каналов потенциально может быть новым сигнальным путем, который требует дальнейшего изучения в контексте патофизиологии мигрени.

Течение хронической мигрени у пациентов представляет собой терапевтическую проблему из-за плохого ответа на лечение, такие пациенты сообщают о наименьшей удовлетворенности первичной медико-санитарной помощью [27].

Оптимальные стратегии лечения хронической мигрени включают модификацию факторов риска, выявление триггеров, лечение сопутствующих заболеваний и использование неотложной и профилактической

фармакотерапии, которые прерывают приступ мигрени или действуют как профилактика соответственно [28]. Хроническая мигрень требует не только профилактического лечения, но и включения эффективного профилактического режима, что поможет уменьшить частоту и тяжесть приступов [28–30].

Таким образом, мигрень представляет собой актуальную медико-социальную проблему современного общества. Патогенез заболевания включает целый комплекс патобиохимических процессов. Знание и понимание названных процессов позволит повысить уровень оказания помощи пациентам с мигренью и улучшить качество их жизни.

Список литературы/ References

1. Ashina M., Migraine N., Engl J. Med. 2020 Nov 5; 383 (19): 1866–1876. <https://doi.org/10.1056/nejma1915327>. PMID: 33211930.
2. Moskowitz M. A. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 16 (2): 157–168. <https://doi.org/10.1002/ana.410160202>
3. Ashina M., Hansen J. M., Do T. P., Melo-Carrillo A., Burstein R., Moskowitz M. A. Migraine and the trigeminovascular system – 40 years and counting. *Lancet Neurol* 18 (8): 795–804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
4. Ashina M., Terwindt G. M., Al-Karagholi M. A. et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet* 397 (10283): 1496–1504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32162-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32162-0)
5. Del Fiacco M., Quartu M., Boi M., Serra M. P., Melis T., Boccaletti R. et al. TRPV1, CGRP and SP in scalp arteries of patients suffering from chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (2015) 86: 393–7. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308813.
6. Su M., Yu S. Chronic migraine: A process of dysregulation and sensitization. *Mol Pain*. (2018) 14: 1–10. DOI: 10.1177/1744806918767697.
7. Agostoni E. C., Barbanfi P., Calabresi P., Colombo B., Cortelli P., Frediani F. et al. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: A narrative review. *J Headache Pain*. (2019) 20: 1–9. DOI: 10.1186/s10194-019-1038-4.
8. Cernuda-Morollón E., Martínez-Camblor P., Ramón C., Larrosa D., Serrano-Pertierra E., Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache*. (2014) 54: 987–95. DOI: 10.1111/head.12372.
9. Shimizu T., Shibata M., Toriumi H., Iwashita T., Funakubo M., Sato H. et al. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. *Neurobiol Dis*. (2012) 48: 367–78. DOI: 10.1016/j.nbd.2012.07.010.
10. Кондратьева Н. С. Характеристика молекулярно-генетических маркеров патогенеза мигрени. Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности. 2016. Т. 3. Kondratyeva N. S. Characteristics of molecular genetic markers of migraine pathogenesis. Dissertation for the degree of candidate of biological sciences in the specialty. 2016. T. 3.
11. Cernuda-Morollón E., Larrosa D., Ramón C., Vega J., Martínez-Camblor P., Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. (2013) 81: 1191–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72.
12. Cernuda-Morollón E., Martínez-Camblor P., Alvarez R., Larrosa D., Ramón C., Pascual J. Increased VIP levels in peripheral blood outside migraine attacks as a potential biomarker of cranial parasympathetic activation in chronic migraine. *Cephalalgia*. (2015) 35: 310–6. DOI: 10.1177/0333102414535111.

13. Filippi M., Messina R. The chronic migraine brain: What have we learned from neuroimaging? *Front Neurol*. (2019) 10: 1–10. DOI: 10.3389/fneur.2019.01356.
14. Pérez-Pareda S., Toriello-Suárez M., Ocejudo-Vinyals G., Guiral-Foz S., Castillo-Obeso J., Montes-Gómez S. et al. Serum CGRP, VIP, and PACAP usefulness in migraine: A case-control study in chronic migraine patients in real clinical practice. *Mol Biol Rep*. (2020) 47: 7125–38. DOI: 10.1007/s11033-020-05781-0.
15. Edvinsson L., Juul R., Jansen I. Perivascular neuropeptides (NPY, VIP, CGRP and SP) in human brain vessels after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurol Scand*. (1994) 90: 324–30. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1994.tb02732.x.
16. Hirabayashi T., Nakamachi T., Shiota S. Discovery of PACAP and its receptors in the brain. *J Headache Pain*. (2018) 19: 1–8. DOI: 10.1186/s10194-018-0855-1.
17. Ghatei M. A., Takahashi K., Suzuki Y., Gardiner J., Jones P. M., Bloom S. R. Distribution, molecular characterization of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its precursor encoding messenger RNA in human and rat tissues. *J Endocrinol*. (1993) 136: 159–66. DOI: 10.1677/joe.0.1360159.
18. Amin F. M., Hougaard A., Schytz H. W., Asghar M. S., Lundholm E., Parvaiz A. I. et al. Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38. *Brain*. (2014) 137: 779–94. DOI: 10.1093/brain/awt369.
19. Rahmann A., Wienecke T., Hansen J. M., Fahrenkrug J., Olesen J., Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia*. (2008) 28: 226–36. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01497.x.
20. Hansen J. M., Sitarz J., Birk S., Rahmann A. M., Oturai P. S., Fahrenkrug J. et al. Vasoactive intestinal polypeptide evokes only a minimal headache in healthy volunteers. *Cephalalgia*. (2006) 26: 992–1003. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2006.01497.x.
21. Markovics A., Kormos V., Gaszner B., Lashgarara A., Szoke E., Sándor K. et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide plays a key role in nitroglycerol-induced trigeminovascular activation in mice. *Neurobiol Dis*. (2012) 45: 633–44. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.10.010.
22. Ploug K. B., Baun M., Hay-Schmidt A., Olesen J., Jansen-Olesen I. Presence and vascular pharmacology of KATP channel subtypes in rat central and peripheral tissues. *Eur J Pharmacol*. (2010) 637: 109–17. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.03.027.
23. Ploug K. B., Amrutkar D. V., Baun M., Ramachandran R., Iversen A., Lund T. M. et al. K(ATP) channel openers in the trigeminovascular system. *Cephalalgia*. (2012) 32: 55–65. DOI: 10.1177/0333102411430266.
24. Al-Karagholi M. A., Ghanizada H., Hansen J. M., Skovgaard L. T., Olesen J., Larsson H. B. W. et al. Levocromakalim, an adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener, dilates extracerebral but not cerebral arteries. *Headache*. (2019) 59: 1468–80. DOI: 10.1111/head.13634.
25. Al-Karagholi M. A., Ghanizada H., Nielsen C. W., Hougaard A., Ashina M. Opening of ATP sensitive potassium channels causes migraine attacks with aura. *Brain*. (2021). DOI: 10.1093/brain/awab136. [Epub ahead of print]
26. Al-Karagholi M. A., Hansen J. M., Guo S., Olesen J., Ashina M. Opening of ATP-sensitive potassium channels causes migraine attacks: A new target for the treatment of migraine. *Brain*. (2019) 142: 2644–54. DOI: 10.1093/brain/awz199.
27. Young N. P., Philpot L. M., Vierkant R. A., Rosedahl J. K., Upadhyaya S. G., Harris A. et al. Episodic and chronic migraine in primary care. *Headache*. (2019) 59: 1042–51. DOI: 10.1111/head.13543.
28. Diener H. C., Dodick D. W., Goadsby P. J., Lipton R. B., Olesen J., Silberstein S. D. Chronic migraine—classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol*. (2012) 8: 162–71. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.13.
29. Кукушкин М. Л. Что является причиной боли при мигрени? Российский журнал боли. 2018 (3): 87–95. <https://doi.org/10.25731/rasp.2018.03.023>. Kukulshkin M. L. What causes migraine pain? *Russian Journal of Pain*. 2018 (3): 87–95. <https://doi.org/10.25731/rasp.2018.03.023>.
30. Xu H., Han W., Wang J., Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *The Journal of Headache and Pain* 2016; 17: 113–131.

Статья поступила / Received 03.11.23
Получена после рецензирования / Revised 04.11.23
Принята к публикации / Accepted 12.11.23

Сведения об авторах

Болдырева Юлия Викторовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии Института фармации. ORCID: 0000-0002-3276-7615

Лебедев Илья Аркадьевич, д.м.н., проф., кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии с курсом остеопатии Института клинической медицины. ORCID: 0000-0001-5405-7182

Суплотов Сергей Николаевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики Института клинической медицины. ORCID: 0000-0002-1736-4084

Бажина Мария Владимировна, ординатор I года обучения. ORCID: 0009-0005-6760-9923

Гавриленко Елена Александровна, студентка IV курса Института материнства и детства. ORCID: 0000-0002-7534-9552

Сенаторова Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом поликлинической педиатрии Института материнства и детства. ORCID: 0000-0001-7450-2888

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

Автор для переписки: Болдырева Юлия Викторовна. E-mail: tgma.06@mail.ru

About authors

Boldyreva Yulia V., PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Biological Chemistry of the Institute of Pharmacy. ORCID: 0000-0002-3276-7615

Lebedev Ilya A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Topographic Anatomy of the Institute of Clinical Medicine. ORCID: 0000-0001-5405-7182

Suplotov Sergey N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Institute of Clinical Medicine. ORCID: 0000-0002-1736-4084

Bazhina Maria V., first-year resident. ORCID: 0009-0005-6760-9923

Gavrilenko Elena A., 4th year student of the Institute of Motherhood and Childhood. ORCID: 0000-0002-7534-9552

Senatorova Olga V., PhD Med, associate professor at Dept of Childhood Diseases with a course in outpatient pediatrics at the Institute of Motherhood and Childhood. ORCID: 0000-0001-7450-2888

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Corresponding author: Boldyreva Yulia V. E-mail: tgma.06@mail.ru

Для цитирования: Болдырева Ю. В., Лебедев И. А., Суплотов С. Н., Бажина М. В., Гавриленко Е. А., Сенаторова О. В. Биохимические аспекты патогенеза мигрени. Медицинский алфавит. 2023; (33): 34–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-33-34-36>

For citation: Boldyreva Yu. V., Lebedev I. A., Suplotov S. N., Bazhina M. V., Gavrilenko E. A., Senatorova O. V. Biochemical aspects of migraine pathogenesis. *Medical alphabet*. 2023; (33): 34–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-33-34-36>

