

ПАТОГЕНИТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ: РОЛЬ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА И ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА

Кармирян А. А., Бобрик Ю. В., Бобрик Д. Ю.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Бобрик Юрий Валериевич профессор кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: yura.bobrik@mail.ru

For correspondence: Yuriy V. Bobrik. Professor of the Department of Medical Rehabilitation, Sports Medicine and Adaptive Physical Culture, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: yura.bobrik@mail.ru

Information about authors:

Bobrik Yu. V., <https://orcid.org/0000-0002-9057-1530>.

Karmiryran A. A., <https://orcid.org/0009-0004-3796-2841>.

Bobrik D. Yu., <https://orcid.org/0009-0006-8046-2580>.

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные о роли оксидантного стресса и цитокинового дисбаланса в патогенезе хронической мигрени. Анализировались литературные источники, датированные с 2000 по 2023 гг., на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY, на русском и английском языках. Целью обзора являлось обобщение имеющихся сведений о значении оксидантного стресса и цитокинового дисбаланса в патогенезе хронической мигрени. Научные данные последних лет убедительно доказывают, что с молекулярной точки зрения критическая роль в этом процессе принадлежит системному оксидантному стрессу и цитокиновому дисбалансу, что можно объяснить их фундаментальной ролью в формировании центральной сенситизации – ключевого патофизиологического механизма развития, поддержания и прогрессирования хронической мигрени. Представленные выше данные позволяют сделать вывод о том, что оксидантный гомеостаз и цитокиновый дисбаланс могут служить потенциальными терапевтическими мишенями при хронической мигрени.

Ключевые слова: мигрень, патогенез, оксидантный стресс, цитокиновый дисбаланс, центральная сенситизация.

PATHOGENITIC ASPECTS OF CHRONIC MIGRAINE: ROLE OF OXIDANT STRESS AND CYTOKINE IMBALANCE

Karmiryran A. A., Bobrik Yu. V., Bobrik D. Yu.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The review provides data on the role of oxidative stress and cytokine imbalance in the pathogenesis of chronic migraine. The literature search was carried out from 2000 to 2023 on the Pubmed, Springer, eLIBRARY websites in Russian and English. The purpose of the review was to summarize the available information about the significance of oxidative stress and cytokine imbalance in the pathogenesis of chronic migraine. Scientific data in recent years convincingly prove that, from a molecular point of view, systemic oxidative stress and cytokine imbalance play a critical role in this process, which can be explained by their fundamental role in the formation of central sensitization, a key pathophysiological mechanism in the development, maintenance and progression of chronic migraine. The data presented above suggest that oxidative homeostasis and cytokine imbalance may serve as potential therapeutic targets in chronic migraine.

Key words: migraine, pathogenesis, oxidative stress, cytokine imbalance, central sensitization.

На сегодняшний день хроническая мигрень (ХМ) остается одной из глобальных медико-социальных и экономических проблем во всем мире. По оценкам экспертов этим заболеванием страдает 1–2% взрослого населения индустриальных стран [1]. Несомненно, что хроническая мигрень является широко распространенным заболеванием

в нашей стране, представляя принципиальную проблему для отечественного здравоохранения. Важный аспект последствий хронической мигрени – значительное нарушение трудоспособности, психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов. Более того, хроническая мигрень служит предиктором риска развития когнитив-

ных нарушений, острых сосудистых катастроф, судорожных состояний, а также дегенеративных изменений белого вещества головного мозга [2].

Приоритетной стратегией оказания помощи пациентам с ХМ, способной положительно влиять на течение заболевания и прогноз, признано профилактическое лечение с использованием фармакотерапии. Применяются различные классы пероральных препаратов, включая бета-блокаторы, противоэпилептические средства, трициклические антидепрессанты, антагонисты флунаризина и рецепторов ангиотензина II. Вместе с тем, несмотря на расширение терапевтических возможностей стандартного профилактического лечения пациентов с хронической мигренью, в реальной клинической практике его эффективность остается на уровне 36 – 57,5% [3]. Этот факт обуславливает актуальность поиска новых безопасных, доступных и эффективных способов потенцирования стандартного профилактического лечения хронической мигрени, основанных на знании патофизиологических механизмов развития заболевания.

Целью обзора являлось обобщение имеющихся сведений о значении оксидантного стресса и цитокинового дисбаланса в патогенезе хронической мигрени для изучения возможностей разработки новых методов лечения ХМ.

В обзоре приводятся данные о роли оксидантного стресса и цитокинового дисбаланса в патогенезе хронической мигрени. Анализировались литературные источники, датированные с 2000 по 2023 гг., на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY на русском и английском языках, при этом использовались следующие ключевые слова: мигрень, распространённость, этиология, патогенез, оксидантный стресс, цитокиновый дисбаланс, центральная сенситизация.

В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии ХМ, в том числе на молекулярном уровне. Научные данные последних лет убедительно доказывают, что с молекулярной точки зрения критическая роль в этом процессе принадлежит системному оксидантному стрессу и цитокиновому дисбалансу, что можно объяснить их фундаментальной ролью в формировании центральной сенситизации – ключевого патофизиологического механизма развития, поддержания и прогрессирования ХМ [4-12].

Под влиянием оксидантного стресса активируются каналы временного рецепторного потенциала анкирина 1 (TRPA1), локализованные в сенсорных терминалиях тройничного нерва, в результате чего происходит стимуляция периваскулярных нейронов, из которых высвобождается кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP) – краеугольный медиатор, реализующий передачу

болевого импульса и напрямую участвующий в патофизиологии ХМ. Высвобождение CGRP вызывает расширение и повышение проницаемости сосудов мозговых оболочек, пропотевание белков и дегрануляцию менингеальных мастоцитов с экспрессией акцессорного количества провоспалительных молекул и в конечном итоге – приводит, с одной стороны, к пролонгации сенситизации первичных сенсорных нейронов, а с другой – к развитию сенситизации сенсорных нейронов второго порядка. По сути, это – ключевые механизмы поддержания периферической и формирования центральной сенситизации [9; 10; 13].

В клинических исследованиях, посвященных определению межиктальных биомаркеров оксидантного стресса в крови у пациентов с ХМ установлено значительное повышение уровня малонового диальдегида (MDA), одного из наиболее изученных маркеров оксидантного стресса, не только по сравнению со здоровым контролем, но и группой пациентов с эпизодической мигренью. В исследовании Talaie A., et al. [5] было продемонстрировано, что при увеличении в крови уровня MDA до $3,04 \pm 1,74$ нмоль/мл риск развития клинических признаков ХМ повышается в 15,4 раза. Кроме того, в исследовании Togha M., et al. [4] выявлена прямая зависимость между уровнем MDA и количеством дней с ГБ у пациентов с ХМ. По результатам исследования Alp et al. показатели тотального окислительного статуса (TOS) и индекса окислительного стресса (OSI), еще одних из наиболее изученных маркеров оксидантного стресса, в крови у пациентов с ХМ также были значительно повышены по сравнению со здоровым контролем. Вместе с тем важно отметить, что хотя роль оксидантного стресса в развитии ХМ признается практически всеми исследователями, в литературе есть некоторые несоответствия. Например, также сообщали об отсутствии изменений в межиктальных уровнях TOS и OSI в плазме крови у пациентов с ХМ [14]. Таким образом, вопросы влияния оксидантного стресса на риск развития ХМ и его возможного вклада в клинические особенности заболевания требуют уточнения.

На сегодняшний день уже не вызывает сомнения тот факт, что именно инактивация системы антиоксидантной цитопротекции играет стержневую роль в развитии оксидантного стресса при ХМ. Вместе с тем, в литературе представлены немногочисленные и неоднородные данные об изменении межиктальной активности неферментативных и ферментативных антиоксидантов у пациентов с ХМ. Например, в ряде исследований было показано, что показатель общей антиоксидантной способности (ТАС) (является интегративным индексом, отражающим сумму всех антиоксидантных молекул, присутствующих в крови

и жидкостях организма) у пациентов с ХМ был значительно снижен по сравнению со здоровым контролем [14; 15]. Кроме того, в исследовании Togha M., et al. [4] обнаружено, что пациенты с ХМ имеют более низкий показатель ТАС по сравнению с пациентами с эпизодической мигренью. Gross E. C., et al. [16]. высказали предположение, что снижение показателя ТАС является независимым фактором неблагоприятного прогноза (хронизации мигрени). Имеются сообщения, свидетельствующие о наличии прямой корреляции ТАС с количеством дней с ГБ и эффективностью терапии ХМ. Вместе с тем некоторые исследователи не обнаружили существенных различий в уровнях ТАС между пациентами с ХМ и здоровым контролем, поэтому дискуссия об уровне активности неферментативных антиоксидантов у пациентов с ХМ продолжается [5; 15; 16].

Открытым и интересным остается также вопрос об особенностях изменений активности имманентных компонентов ферментативного звена антиоксидантной системы, в частности, супероксиддисмутазы (SOD) и глутатионпероксидазы (GPx), и их связи с клиническими особенностями ХМ. Как известно, SOD является важным компонентом антиоксидантной цитопroteкции, относится к семейству оксидоредуктаз, которые катализируют дисмутацию супероксидных анион-радикалов (O_2^-) в O_2 или H_2O_2 , и играет ключевую роль в ингибировании оксидантного стресса [14]. Существует две основных изоформы SOD в зависимости от кофактора-металла активного центра фермента: Cu_2/Zn^+ (SOD1) и Mn_2^+ (SOD2). SOD1 составляет 85% от общей клеточной активности SOD, преимущественно локализуется во внутриклеточных цитоплазматических компартментах. Тогда как SOD2 признана ведущим ферментом антиоксидантной системы митохондрий. При ограниченной активности SOD2 супероксид вступает в контакт с H_2O_2 с образованием гидроксильного радикала, обуславливающего перекисное окисление липидов (ПОЛ) и повреждение мембран митохондрий [15]. Кроме того, по данным экспериментальных исследований, SOD является потенциальным ингибитором воспаления. Результаты изучения активности SOD при ХМ разнятся. Данные мета-анализа, включавшего 19 публикаций, 1100 пациентов с ХМ и 926 лиц контрольных групп, указывают, что уровни активности SOD в крови при ХМ значительно ниже по сравнению с контролем [16]. Аналогичные выводы были представлены и в других работах. В исследовании Togha M., et al. [4] была установлена обратная корреляция уровней активности SOD в крови с количеством дней с ГБ. В отличие от вышеуказанных результатов в исследованиях Eren Y. et al. сообщалось об отсутствии взаимосвязи

между риском развития ХМ и изменениями активности SOD в крови [17]. Неопределенность полученных результатов в этих исследованиях во многом может определяться различиями в используемых биологических образцах для измерения активности SOD (гемолизаты эритроцитов, плазма крови).

GPx – это селеноэнзим, принадлежащий к семейству цитозольных и митохондриальных ферментов, участвующий в катализации восстановления H_2O_2 до H_2O и гидроперекисей липидов в соответствующие спирты. Кроме того, GPx поддерживает 98% восстановленного глутатиона, являющегося критически значимым участником оксидантно-восстановительных внутриклеточных механизмов, которые модулируют и протектируют клеточный редокс-статус. В настоящее время идентифицировано несколько изоформ GPx, различающихся по своей исходной структуре и локализации, при этом наиболее широко представленной является GPx1 [5]. Эксперименты *in vivo* на мышах продемонстрировали, что мутация гена GPx1 ассоциирован с повышенным риском развития оксидантного стресса, тогда как индукция GPx1 способствует снижению его интенсивности [10]. Результаты изучения уровня активности GPx в крови при ХМ носят крайне ограниченный и противоречивый характер. В работе Togha M., et al. [4] было отмечено у пациентов с ХМ повышение плазменного уровня активности GPx, коррелирующее с количеством дней с ГБ. В то время как в исследовании показано, что у пациентов с ХМ плазменный уровень активности GPx был значительно ниже по сравнению с пациентами с ГБ напряжения и здоровым контролем [5]. И, наконец, есть данные, свидетельствующие о том, что активность этого фермента у пациентов с ХМ не изменена [17]. Вариабельность полученных результатов, вероятно, обусловлена некоторыми расхождениями в дизайне этих исследований, а именно различиями в клинических характеристиках пациентов с ХМ и точками забора образцов крови для проведения исследования (иктальный и межиктальный периоды).

Таким образом, в настоящее время сделать однозначные выводы о характере межиктальных изменений активности ТАС, SOD и GPx в крови у пациентов с ХМ не представляется возможным. Следовательно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Еще одним критическим молекулярным механизмом развития и прогрессирования ХМ, как уже было сказано ранее, считается системный цитокиновый дисбаланс. Так, в ряде исследований выявлено, что цитокиновый профиль пациентов с ХМ, с одной стороны, характеризуется избыточной секрецией провоспалительных цитокинов IL-

IL-1 β , IL-6 и TNF- α , тесно ассоциированных с прогрессированием заболевания (увеличение числа дней с ГЭБ), а, с другой, синергетическим ингибированием противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 [18; 19]. Ключевым следствием системного цитокинового дисбаланса является формирование и поддержание центральной сенситизации с последующим развитием симптомов ХМ. Одним из механизмов, посредством которых цитокины вносят свой вклад в формирование центральной сенситизации является инициирование развития нейронального воспаления (в англоязычной литературе «neuroinflammation») и гиперсекреции нейромедиаторов, нейротрофических факторов, стимулирующих нейропластические процессы [19]. Ведущим постулатом такого рода исследований является теория о том, что фундаментом стимуляции нейровоспаления служит нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [20]. Вполне показательны в этом аспекте данные о том, что TNF- α , проникая через ГЭБ, вызывает активацию глиальных клеток [21] – ключевого этапа формирования центральной сенситизации [22]. Доказано, что в процессе формирования и поддержания центральной сенситизации ведущая роль принадлежит фенотипическим изменениям клеток микроглии и астроцитов с M2-подобного на M1-подобный и с A2-подобного на A1-подобный соответственно [22; 23]. Было продемонстрировано, что активация клеток микроглии человека инициировало секрецию IL-1 β , IL-6 и TNF- α [24]. Астроциты являются ключевым компонентом в консолидации межклеточного сигналинга и стабилизации гомеостаза между иммунными клетками, нейронами и васкулярным звеном. В частности, они принимают участие в активации микроглии, модулируют проницаемость ГЭБ, обеспечивают транспортирование нейротрофических факторов [24]. Следовательно, функциональный статус астроцитов считается одним из существенных факторов формирования центральной сенситизации. Было показано, что единовременное стимулирование астроцитов двуцепочечной PNH и LPS инициировало секрецию IL-1 β , IL-6, TNF- α [24]. В экспериментах на мышинной модели нитроглицерин-индуцированной ХМ было показано увеличение уровня маркеров M1, A1 (таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α) и снижение уровня маркеров M2, A2 (в частности, IL-4, IL-10) [25]. Помимо этого установлено, что индуцированная секреция IL-1 β , IL-6 и TNF- α инициирует экспрессию генов, кодирующих построение ферментов, ответственных за синтез медиаторов воспаления, которые запускают каскад событий, способствующих развитию и/или дальнейшему прогрессированию ХМ. Еще одним механизмом реализации патологического воздействия данных цитокинов является

результат их взаимодействия со специфическими рецепторами на пресинаптической и постсинаптической терминалах, который проявляется изменением проницаемости мембраны нейронов и в конечном итоге вызывает сенситизацию немиелинизированных нервных волокон. На основании вышеизложенного авторы сделали заключение, что системный дисбаланс цитокинов играет значимую роль в развитии и прогрессировании ХМ. Однако последующие исследования предоставили противоречивые результаты, вследствие чего дискуссия об уровнях системных цитокинов у пациентов с ХМ продолжается [7; 8; 11; 19-25].

Рассмотрим подробнее основные молекулярные эффекты IL-1 β , IL-6, TNF- α IL-4 и IL-10 и результаты исследований, посвященных изучению уровня этих цитокинов в системном кровотоке у пациентов с ХМ. Ключевое значение в каскаде провоспалительных медиаторов отводится IL-1 β . IL-1 β является мощным провоспалительным цитокином, вызывающим различные системные эффекты. В настоящее время выделяют два основных пути, посредством которых IL-1 β участвует в развитии и прогрессировании ХМ: иммунно-опосредованный сигнальный путь (приводит к активации глиальных клеток, запуская процессы нейроиммунного ответа) и путь прямых нейронных эффектов с участием рецептора IL-1R1 (модулирует синаптическую передачу) [23; 24]. Важно отметить, что реализация эффектов этих путей происходит параллельно.

Существует ряд экспериментальных работ, в которых продемонстрирована способность IL-1 β вызывать активацию ноницепторов тригемено-васкулярной системы и нейровоспалительных реакций, участвующих в формировании центральной сенситизации. В частности [25; 26], эта способность IL-1 β была описана в экспериментах на мышинной модели с нитроглицерин-индуцированной ХМ: повышение уровня этого цитокина в спинном ядре тройничного нерва (увеличение возбудимости его нейронов определяет особенности клинической картины и хронизацию мигрени), сопровождалось повышением секреции фосфорилированной внеклеточной сигнальной киназы (p-ERK), гена раннего реагирования (c-Fos) и CGRP и развитием механической гипералгезии периорбитальной области и задней конечности у животных, тогда как блокада IL-1 β при помощи введения его антагониста IL-1RA (4 мкг/мышь) ингибировала опосредованную IL-1 β секрецию p-ERK, c-Fos и CGRP и ослаблением гипералгезии. Доказано, что IL-1 β посредством активации экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в тригеминальных ганглиозных клетках (один из наиболее значимых путей развития центральной сенситизации) приводит к пролонгированному высво-

бождению CGRP в нейронах тройничных ганглиев, роль которого в развитии центральной сенситизации является доказанной [13]. Немаловажен и тот факт, что IL-1 β способен вызывать развитие механической и термической гипералгезии (через прямую активацию протенкиназой p38 MARK тетродотоксин-резистентных натриевых каналов типа NaV.1.8, что сопровождается генерацией потенциала действия), а также развитием кожной аллодинии (интенсифицируя экспрессию TRPV1 в ганглиях тройничного нерва посредством активации IL-1R1 на ноницептивных нейронах), которая указывает на наличие центральной сенситизации и является индикатором прогрессирования мигрени. Результаты исследований, посвященных особенностям изменения межиктального уровня IL-1 β в системном кровотоке у пациентов с ХМ различаются. Например, результаты систематического обзора и мета-анализа, проведенного Geng C., et al. [8] в 2022 году, включавшего 10 исследований случай-контроль подтвердили, что у пациентов с ХМ в межиктальном периоде обнаруживаются статистически значимые более высокие в плазме крови уровни IL-1 β (ОШ 0,75; $p < 0,001$). Аналогичные данные представлены в систематическом обзоре Thuraiiyah J., et al. [27], в котором обобщены результаты сравнения межиктальных уровней цитокинов между пациентами с мигренью и здоровым контролем, полученным в 27 клинических исследованиях. Кроме того, положение о связи IL-1 β и ХМ подтверждается данными исследования, изучавшего однонуклеотидный полиморфизм I35953 C/T (rs1143634): носительство данного полиморфизма повышало риск развития ХМ на 12,4 % для патогенных вариантов гена. Тем не менее в ряде исследований было показано, что уровень этого цитокина в межиктальном периоде у пациентов с ХМ не изменяется [8; 13; 26-28].

IL-6 – плеiotропный цитокин, участвующий в регуляции иммунных реакций, процессах воспаления и гематопоза. Доказано, что IL-6 играет значимую роль в патофизиологии ХМ [4]. Несмотря на то, что точные сигнальные пути и механизмы этого процесса окончательно не ясны, можно отметить, что IL-6, стимулируя экспрессию простагландинов, активируют каналы TRPV1 и TRPA1, в результате чего происходит сенситизация глутаматергических нейронов и снижение интенсивности генерации потенциала действия на постсинаптической мембране глутаматергических синапсов и высвобождение CGRP, способствующих развитию центральной сенситизации. Влияние IL-6 на глияльные клетки задних рогов спинного мозга вызывает изменения функционального состояния NMDAR глутамата и рецепторов глицина. В результате происходит интенсификация возбуждающего и угнетение тормозного

синаптического сигнала в путях проведения болевой чувствительности [11]. Также в ряде исследований показано, что IL-6 способен активировать сигнальный путь p38 митоген-активируемых протенкиназ (MARK) в тригеминальных ганглиозных нейронах, тем самым способствующих развитию хронической ноницептивной сигнализации. Хотя большинство данных подтверждают повышенное межиктальное содержание IL-6 в системном кровотоке у пациентов с ХМ [7; 19], в литературе есть некоторые несоответствия. Например, Karaaslan Z. et al. сообщили о снижении уровня этого цитокина в плазме крови у пациентов с ХМ [4; 7; 11; 19].

TNF- α – провоспалительный цитокин; является критическим посредником воспалительного ответа и играет важную роль в хронизации мигрени. Так, в исследованиях *in vitro*, выполненных на нейронах дорсальных корешков и тройничного ганглия, показано, что реакции, опосредованные прямым взаимодействием TNF- α с его рецепторами на пресинаптической и постсинаптической сенсорных нейронах, приводят к активации внутриклеточных сигнальных каскадов, включая ионные каналы TRPV1 и натриевые каналы Na 1.7 и Na 1.8, в результате чего индуцируется высвобождение глутамата из синаптических везикул и повышение его содержания в синаптической щели. Глутамат опциально индуцирует глияльные клетки и в конечном итоге замыкает формирование патологического очага на уровне центральных структур проведения болевой чувствительности [11], и, это, в свою очередь, обуславливает формирование центральной сенситизации. Кроме того, TNF- α вызывает активацию управляемых по напряжению кальциевых каналов Cav2.1, которые являются важными индукторами высвобождения CGRP, активации сигнальных путей p38MARK/c-jun n-терминальной киназы (JNK) и ядерного фактора каппа-би (NF- κ B) (усиливают воспалительный ответ, интенсифицируя экспрессию IL-1 β и IL-6), способствующих не только сенситизации ноницепторов, но и развитию хронического нейровоспаления. Под действием указанных процессов возникает порочный круг и формируется длительно персистирующая гиперчувствительность. Особого внимания заслуживает тот факт, что введение TNF- α вызывало ГБ, в то время как его блокада при помощи терапевтических антител сопровождалась ингибированием боли. Кроме того, в эксперименте было продемонстрировано, что центральное или периферическое введение TNF- α вызывало гипералгезию, а его уровень высоко ассоциировался с выраженностью механической аллодинии (коррелянты прогрессирования мигрени), а также с интенсивностью и продолжительностью ГБ. Вместе с тем результаты исследо-

ваний по изучению межиктального уровня TNF- α в системном кровотоке у пациентов с ХМ оказались противоречивы [27]. Уровень этого цитокина в плазме кроаи у пациентов с ХМ по данным Perini F., et al. [29], не отличался от показателя у здоровых лиц. С другой стороны, в исследовании Aydin M., et al. [30] плазменное содержание TNF- α у пациентов с ХМ было повышено.

Накопленные данные свидетельствуют, что IL-4 играет существенную роль в функционировании мозга как в физиологических, так и в патологических условиях. IL-4 – это мультифункциональный противовоспалительный цитокин, секретируемый преимущественно клетками Treg и Th2, являющийся ключевым промоутером поляризации микроглиальных клеток в фенотип M2. Этот эффект IL-4 был подтвержден в ряде экспериментальных работ *in vivo* и *in vitro* [31; 32]. Так, в исследовании Kawahara K., et al. продемонстрировано, что активация микроглиальных клеток посредством внутримозговой инъекции IL-4 вызывала глиогенный эффект, который выражался в индукции перехода микроглии в M2 и снижении секреции TNF- α у мышей APP23 (трансгенные животные, имеющие ген-кодированный белок-предшественник бета амилоида) [31]. Кроме того, в работе Li T., et al. показано, что у мышей с поликапин-ндуцированной эпилепсией внутриперитонеальное введение IL-4 сопровождалось модуляцией фенотипа микроглиальных клеток в фенотип M2, снижением секреции IL-1 β и повышением секреции IL-10. Особого внимания заслуживает тот факт, что сниженное содержание IL-4 повышает риск развития нейровоспаления и способствует его поддержанию [32]. По данным ряда исследований, для пациентов с ХМ характерно сниженное межиктальное содержание этого цитокина в плазме крови. С другой стороны, в работе Sarchielli P., et al. уровень в плазме крови IL-10 у пациентов с ХМ был повышен, а по данным Aydin M., et al. и Perini F., et al. не отличался от показателя контроля [29-32].

IL-10 является ключевым противовоспалительным цитокином, обладающим значительным антиноницептивным эффектом. Основными его продуцентами являются периферические иммунные клетки, а также активированные астроциты и микроглия в ЦНС. Свои эффекты при ХМ IL-10 реализует через связывание с рецепторами, экспрессируемыми на поверхности периферических нервов, нейронов спинного ганглия и головного мозга, и, особенно, клеток микроглии и нейронов второго порядка [28]. Несмотря на то, что в ряде исследований описан антиноницептивный эффект IL-10 при ХМ, механизмы, лежащие в его основе, остаются до настоящего времени предметом дискуссий. Большинство авторов склоняются к

тому, что ключевым звеном, через которое IL-10 реализует антиноницептивный эффект, является регуляция каскадов провоспалительных реакций, ассоциированных с инициацией и поддержанием ХМ. В частности, сигнализация IL-10, индуцируя экспрессию генов SOCS3 и Bcl3, способствует ингибированию сигнального пути NF- κ B и, таким образом, подавляет секрецию IL-1, IL-6 и TNF- α активированной микроглией и ослабляет провоспалительный ответ [33]. Вместе с тем, Так, результаты электрофизиологических исследований на спинномозговых ганглиях крыс показали, что IL-10 может эксплицитно регулировать активность мембранных ионных каналов, в частности, угнетать натриевый ток и блокировать экспрессию потенциал-зависимых натриевых каналов Na 1.7 и Na 1.8 ноницептивными нейронами, которые, в свою очередь, посредством подавления секреции глутамата и карбоангидразных ферментов, усиления секреции гамма-аминомасляной кислоты, способствуют ингибированию нейрональной гипервозбудимости (значимый фактор трансформации эпизодической мигрени в ХМ). Кроме того, в некоторых исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что антиноницептивный эффект IL-10 связан с индукцией экспрессии β -эндорфина в микроглиальных клетках [33], который связываясь с μ -опиоидными рецепторами, генерирует нейронную гиперполяризацию и ингибирует ноницептивные стимулы, тем самым повышая толерантность к боли и ослабляя ее интенсивность. Литературные данные в отношении межиктального уровня IL-10 в системном кровотоке у пациентов с ХМ не однозначны. Преимущественное число исследователей продемонстрировало снижение содержания этого цитокина в крови у пациентов с ХМ. В то же время Aydin M. et al. и Pelzer N. et al. [29; 30] сообщили об отсутствии изменений плазменного уровня IL-10 у пациентов с ХМ, а Chaudhry S.R. et al. [28] – об увеличении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные выше данные позволяют сделать вывод о том, что оксидантный гомеостаз и цитокиновый дисбаланс могут служить потенциальными терапевтическими мишенями при ХМ. Считаем, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burch R. C., Buse D. C., Lipton R. B. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity.

- Neurol Clin. 2019 Nov;37(4):631-649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001.
2. Кобзева Н. Р., Лебедева Е. Р., Олесен Е. Распространенность мигрени и головных болей напряжения в мире (обзор литературы). Уральский медицинский журнал. 2016;4:69-75.
 3. Марьенко И. П., Лихачев С. А., Чернуха Т. Н., Костюк С. А., Борисенко А. В., Можейко М. П., Глеб О. В. Дифференцированный подход к лечению пациентов с хронической мигренью и хронической головной болью напряжения. Российский журнал боли. 2021;19(4):18-24.
 4. Togha M. Razeghi Jahromi S., Ghorbani Z., Ghaemi A., Rafiee P. An investigation of oxidant/antioxidant balance in patients with migraine: a case-control study. BMC Neurol. 2019 Dec 14;19(1):323. doi:10.1186/s12883-019-1555-4.
 5. Talaie A., Jafary H., Faraji F., Malekirad A. A. The Serum Oxidative Stress Biomarkers and Selenium Levels in a Group of Migraine Patients Compared with Healthy Controls: a Case-Control Study. Biol Trace Elem Res. 2022;200(10):4250-4255. doi:10.1007/s12011-021-03024-2.
 6. Ciancarelli I., Morone G., Tozzi Ciancarelli M. G., Paolucci S., Tonin P., Cerasa A., Iosa M. Identification of Determinants of Biofeedback Treatment's Efficacy in Treating Migraine and Oxidative Stress by ARIANNA (ARTificial Intelligent Assistant for Neural Network Analysis). Healthcare. 2022; 10(5):941. doi:10.3390/healthcare10050941.
 7. Musubire A. K., Cheema S., Ray J. C., Hutton E. J., Matharu M. Cytokines in primary headache disorders: a systematic review and meta-analysis. J Headache Pain. 2023 Apr 4;24(1):36. doi:10.1186/s10194-023-01572-7.
 8. Geng C., Yang Z., Xu P., Zhang H. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in migraine: a systematic review and meta-analysis. J Clin Neurosci. 2022;98:213-218.
 9. Wang Z. Q., Porreca F., Cuzzocrea S., Galen K., Lightfoot R., Masini E., Muscoli C., Mollace V., Ndengele M., Ischiropoulos H., et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004;309:869-878.
 10. Kim H. Y., Chung J. M., Chung K. Increased production of mitochondrial superoxide in the spinal cord induces pain behaviors in mice: The effect of mitochondrial electron transport complex inhibitors. Neurosci. Lett. 2008;447:87-91.
 11. Ji R. R., Nackley A., Huh Y., Terrando N., Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. Anesthesiology. 2018 Aug;129(2):343-366.
 12. Dini Elisa, Sonia Mazzucchi, Ciro De Luca, Martina Cafalli, Lucia Chico, Annalisa Lo Gerfo, Gabriele Siciliano, Ubaldo Bonuccelli, Filippo Baldacci, and Sara Gori. Plasma Levels of Oxidative Stress Markers, before and after BoNT/A Treatment, in Chronic Migraine. Toxins. 2019;11(10):608.
 13. Iyengar S., Ossipov M. H., Johnson K. W. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. Pain. 2017 Apr;158(4):543-559.
 14. Alp R., Selek S., Alp S. I., Taşkın A., Koçyiğit A. Oxidative and antioxidative balance in patients of migraine. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2010;14(10):877-882.
 15. Tripathi G. M., Kalita J., Misra U. K. A study of oxidative stress in migraine with special reference to prophylactic therapy. Int J Neurosci. 2018 Apr;128(4):318-324.
 16. Gross E. C., Putananickal N., Orsini A. L., Vogt D. R., Sandor P. S., Schoenen J., Fischer D. Mitochondrial function and oxidative stress markers in higher-frequency episodic migraine. Sci. Rep. 2021;11:4543. doi:10.1038/s41598-021-84102-2.
 17. Neri M., Frustaci A., Milic M., Valdiglesias V., Fini M., Bonassi S., et al. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. Cephalalgia. 2015;35(10):931-937.
 18. Eren Y., Dirik E., Neşelioğlu S., Erel Ö. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. Acta Neurol Belg. 2015;115(4):643-649.
 19. Kursun O., Yemisci M., van den Maagdenberg, A. M. J. M., et al. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. J Headache Pain. 2021;22:55. doi:10.1186/s10194-021-01271-1.
 20. Wiggers A., Ashina, H., Hadjikhani N., et al. Brain barriers and their potential role in migraine pathophysiology. J Headache Pain. 2022;23:16.
 21. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197-209.
 22. Чернышева О. О., Абрамова А. Ю. Toll-подобные рецепторы в механизмах формирования хронической боли. Российский журнал боли. 2022;20(4):62-69.
 23. Sim L., Harbeck Weber C., Harrison T., Peterson C. Central Sensitization in Chronic Pain and Eating Disorders: A Potential Shared Pathogenesis. J Clin Psychol Med Settings. 2021;28(1):40-52. doi:10.1007/s10880-019-09685-5.
 24. Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. J Neuroimmunol. 2019;332:16-30. doi:10.1016/j.jneuroim.2019.03.012.

25. Wen Q., Wang Y., Pan Q., Tian R., Zhang D., Qin G., Zhou J., Chen L. MicroRNA-155-5p promotes neuroinflammation and central sensitization via inhibiting SIRT1 in a nitroglycerin-induced chronic migraine mouse model. *J Neuroinflammation*. 2021 Dec 10;18(1):287.
26. He W., Long T., Pan Q., Zhang S., Zhang Y., Zhang D., Qin G., Chen L., Zhou J. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β release and contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced migraine model. *J Neuroinflammation*. 2019 Apr 10;16(1):78. doi: 10.1186/s12974-019-1459-7.
27. Thuraiayah J., Erritzoe-Jervild M., Al-Khazali H. M., Schytz H. W., Younis S. The role of cytokines in migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2022;42(14):1565-1588.
28. Chaudhry S. R., Lendvai I. S., Muhammad S., et al. Inter-ictal assay of peripheral circulating inflammatory mediators in migraine patients under adjunctive cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS): A proof-of-concept study. *Brain Stimul* 2019;12:643-651. doi: 10.1016/j.brs.2019.01.008.
29. Perini F., D'Andrea G., Galloni E., Pignatelli F., Billo G., Alba S., Bussone G., Toso V. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache*. 2005;45(7):926-931.
30. Aydin M., Demir C. F., Arıkanoglu A., Bulut S., İlhan N. Plasma cytokine levels in Migraineurs during and outside of attacks. *Eur J Gen Med*. 2015;12(4):307-312.
31. Kawahara K., Suenobu M., Yoshida A., Koga K., Hyodo A., Ohtsuka H., et al. Intracerebral microinjection of interleukin-4/interleukin-13 reduces beta-amyloid accumulation in the ipsilateral side and improves cognitive deficits in young amyloid precursor protein 23 mice. *Neuroscience*. 2012;207:243-260.
32. Li T., Zhai X., Jiang J., Song X., Han W., Ma J., et al. (2017). Intraperitoneal injection of IL-4/IFN-gamma modulates the proportions of microglial phenotypes and improves epilepsy outcomes in a pilocarpine model of acquired epilepsy. *Brain Res*. 2016;1657:120-129. doi: 10.1016/j.brainres.2016.12.006.
33. Wu H. Y., Mao X. F., Tang X. Q., Ali U., Aparyani, E.; Liu, H.; Li, X.Y.; Wang, Y.X. Spinal Interleukin-10 Produces Antinociception in Neuropathy through Microglial β -Endorphin Expression, Separated from Antineuroinflammation. *Brain Behav. Immun*. 2018;73:504-519. doi: 10.1016/j.bbi.2018.06.015.
1. Burch R. C., Buse D. C., Lipton R. B. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):631-649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001.
2. Kobzeva N. R., Lebedeva E. R., Olesen E. Prevalence of migraine and tension-type headaches in the world (literature review). *Ural Medical Journal*. 2016;4:69-75. (In Russ.).
3. Maryenko I. P., Likhachev S. A., Chernukha T. N., Kostyuk S. A., Borisenko A. V., Mozheiko M. P., Gleb O. V. Differentiated approach to the treatment of patients with chronic migraine and chronic tension headache. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(4):18-24. (In Russ.).
4. Togha M. Razeghi Jahromi S., Ghorbani Z., Ghaemi A., Rafiee P. An investigation of oxidant/antioxidant balance in patients with migraine: a case-control study. *BMC Neurol*. 2019 Dec 14;19(1):323. doi:10.1186/s12883-019-1555-4
5. Talaie A., Jafary H., Faraji F., Malekiran A. A. The Serum Oxidative Stress Biomarkers and Selenium Levels in a Group of Migraine Patients Compared with Healthy Controls: a Case-Control Study. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(10):4250-4255. doi:10.1007/s12011-021-03024-2.
6. Ciancarelli I., Morone G., Tozzi Ciancarelli M. G., Paolucci S., Tonin P., Cerasa A., Iosa M. Identification of Determinants of Biofeedback Treatment's Efficacy in Treating Migraine and Oxidative Stress by ARIANNA (ARTificial Intelligent Assistant for Neural Network Analysis). *Healthcare*. 2022; 10(5):941. doi:10.3390/healthcare10050941.
7. Musubire A. K., Cheema S., Ray J. C., Hutton E. J., Matharu M. Cytokines in primary headache disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023 Apr 4;24(1):36. doi:10.1186/s10194-023-01572-7.
8. Geng C., Yang Z., Xu P., Zhang H. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2022;98:213-218.
9. Wang Z. Q., Porreca F., Cuzzocrea S., Galen K., Lightfoot R., Masini E., Muscoli C., Mollace V., Ndengele M., Ischiropoulos H., et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2004;309:869-878.
10. Kim H. Y., Chung J. M., Chung K. Increased production of mitochondrial superoxide in the spinal cord induces pain behaviors in mice: The effect of mitochondrial electron transport complex inhibitors. *Neurosci. Lett*. 2008;447:87-91.
11. Ji R. R., Nackley A., Huh Y., Terrando N., Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018 Aug;129(2):343-366.
12. Dini Elisa, Sonia Mazzucchi, Ciro De Luca, Martina Cafalli, Lucia Chico, Annalisa Lo Gerfo, Gabriele Siciliano, Ubaldo Bonuccelli, Filippo Baldacci, and Sara Gori. Plasma Levels of Oxidative

REFERENCES

Stress Markers, before and after BoNT/A Treatment, in Chronic Migraine. *Toxins*. 2019;11(10):608.

13. Iyengar S., Ossipov M. H., Johnson K. W. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017 Apr;158(4):543-559.

14. Alp R., Selek S., Alp S. I., Taşkın A., Koçyigit A. Oxidative and antioxidative balance in patients of migraine. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2010;14(10):877-882.

15. Tripathi G. M., Kalita J., Misra U. K. A study of oxidative stress in migraine with special reference to prophylactic therapy. *Int J Neurosci*. 2018 Apr;128(4):318-324.

16. Gross E. C., Putanack N., Orsini A. L., Vogt D. R., Sandor P. S., Schoenen J., Fischer D. Mitochondrial function and oxidative stress markers in higher-frequency episodic migraine. *Sci. Rep*. 2021;11:4543. doi:10.1038/s41598-021-84102-2.

17. Neri M., Frustaci A., Milic M., Valdiglesias V., Fini M., Bonassi S., et al. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(10):931-937.

18. Eren Y., Dirik E., Neşelioğlu S., Erel Ö. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(4):643-649.

19. Kursun O., Yemisci M., van den Maagdenberg, A. M. J. M., et al. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. *J Headache Pain*. 2021;22:55. doi:10.1186/s10194-021-01271-1.

20. Wiggers A., Ashina, H., Hadjikhani N., et al. Brain barriers and their potential role in migraine pathophysiology. *J Headache Pain*. 2022;23:16.

21. Karateev A.E., Nasonov E.L. Chronic pain and central sensitization in immunoinflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted basic anti-inflammatory drugs. *Scientific and practical rheumatology*. 2019;57(2):197-209. (In Russ.).

22. Chernysheva O. O., Abramova A. Yu. Toll-like receptors in the mechanisms of chronic pain formation. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(4):62-69. (In Russ.).

23. Sim L., Harbeck Weber C., Harrison T., Peterson C. Central Sensitization in Chronic Pain and Eating Disorders: A Potential Shared Pathogenesis. *J Clin Psychol Med Settings*. 2021;28(1):40-52. doi:10.1007/s10880-019-09685-5.

24. Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *J Neuroimmunol*. 2019;332:16-30. doi:10.1016/j.jneuroim.2019.03.012.

25. Wen Q., Wang Y., Pan Q., Tian R., Zhang D., Qin G., Zhou J., Chen L. MicroRNA-155-5p promotes neuroinflammation and central sensitization via inhibiting SIRT1 in a nitroglycerin-induced chronic migraine mouse model. *J Neuroinflammation*. 2021 Dec 10;18(1):287.

26. He W., Long T., Pan Q., Zhang S., Zhang Y., Zhang D., Qin G., Chen L., Zhou J. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β release and contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced migraine model. *J Neuroinflammation*. 2019 Apr 10;16(1):78. doi: 10.1186/s12974-019-1459-7.

27. Thuraiayah J., Erritzoe-Jervild M., Al-Khazali H. M., Schytz H. W., Younis S. The role of cytokines in migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2022;42(14):1565-1588.

28. Chaudhry S. R., Lendvai I. S., Muhammad S., et al. Inter-ictal assay of peripheral circulating inflammatory mediators in migraine patients under adjunctive cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS): A proof-of-concept study. *Brain Stimul* 2019;12:643-651. doi: 10.1016/j.brs.2019.01.008.

29. Perini F., D'Andrea G., Galloni E., Pignatelli F., Billo G., Alba S., Bussone G., Toso V. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache*. 2005;45(7):926-931.

30. Aydin M., Demir C. F., Arikanoğlu A., Bulut S., İlhan N. Plasma cytokine levels in Migraineurs during and outside of attacks. *Eur J Gen Med*. 2015;12(4):307-312.

31. Kawahara K., Suenobu M., Yoshida A., Koga K., Hyodo A., Ohtsuka H., et al. Intracerebral microinjection of interleukin-4/interleukin-13 reduces beta-amyloid accumulation in the ipsilateral side and improves cognitive deficits in young amyloid precursor protein 23 mice. *Neuroscience*. 2012;207:243-260.

32. Li T., Zhai X., Jiang J., Song X., Han W., Ma J., et al. (2017). Intraperitoneal injection of IL-4/IFN-gamma modulates the proportions of microglial phenotypes and improves epilepsy outcomes in a pilocarpine model of acquired epilepsy. *Brain Res*. 2016;1657:120-129. doi: 10.1016/j.brainres.2016.12.006.

33. Wu H. Y., Mao, X. F., Tang, X. Q., Ali U., Apriyani, E.; Liu, H.; Li, X.Y.; Wang, Y.X. Spinal Interleukin-10 Produces Antinociception in Neuropathy through Microglial β -Endorphin Expression, Separated from Antineuroinflammation. *Brain Behav. Immun*. 2018;73:504-519. doi: 10.1016/j.bbi.2018.06.015.