

*Бабичев А.Н.,*

*студент*

*1 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Бесчетнов И.Д.,*

*студент*

*1 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Гибадатов Б.У.,*

*студент*

*1 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Гурьева П.А.,*

*студент*

*1 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

## **НЕЙРОБИОЛОГИЯ МИГРЕНИ**

*Аннотация:* Мигрень – это высокоинвалидизирующее, распространенное неврологическое расстройство, характеризующееся сложной нейробиологией, в которую вовлечен ряд областей и сетей центральной и периферической нервной системы. Растущее понимание патофизиологии мигрени в последние годы способствовало использованию

этих знаний в новых методах лечения, которые в настоящее время становятся доступными для пациентов во многих частях мира и существенно меняют клинический подход к этому заболеванию.

**Ключевые слова:** мигрень, патофизиология, CGRP, гипоталамус.

**Abstract:** *Migraine is a highly disabling, common neurological disorder characterized by a complex neurobiology involving a number of regions and networks of the central and peripheral nervous system. The growing understanding of the pathophysiology of migraine in recent years has facilitated the utilization of this knowledge in new therapies that are now becoming available to patients in many parts of the world and are significantly changing the clinical approach to this disorder.*

**Keywords:** *migraine, pathophysiology, CGR, hypothalamus.*

## **Введение**

В настоящее время мигрень занимает шестое место среди всех неврологических расстройств в мире по степени инвалидизации. Биология мигрени сложна и до сих пор, по некоторым аспектам, остаётся неясной. Вероятно, в основе лежит комплекс генетической предрасположенности в сочетании с поведенческими и экологическими условиями, которые вызывают изменение сенсорной обработки мозга, что приводит к повышенной сенсорной восприимчивости. Это, в свою очередь, приводит к тому, что нормальные сенсорные сигналы воспринимаются больными мигренью как неприятные. За прошедшие годы знания о мигрени значительно улучшились, в основном благодаря фундаментальной науке и визуализирующим исследованиям, позволяющим лучше понять сложные модели, которые необходимы для объяснения множества симптомов мигрени. В действительности, боль, как основной симптом расстройства, отнюдь не всегда досаждаёт всем пациентам в любое время. Мигрень характеризуется последовательностью ключевых фаз,

которые часто накладываются друг на друга: продромальная, аура, головная боль и постдромальная фазы. Более глубокое понимание этих событий позволило представить мигрень как сетевое расстройство, вовлекающее множество корковых, подкорковых и стволовых областей мозга, порождающее обширное сочетание признаков и симптомов. Эти области имеют отклонения в функции и структуре у людей с мигренью и в моделях заболевания на животных. В обзоре поговорим о нейробиологии мигрени.

## **Мигрень: функциональная анатомия и патофизиология**

### **Тригеминоваскулярная система и ядра ствола мозга**

Тригеминоваскулярная система состоит из периферических аксонов тройничного ганглия, которые иннервируют оболочки головного мозга и внутричерепные кровеносные сосуды на периферии, и сходятся центрально в тригеминоцервикальном комплексе (ТСС), состоящем из спинного ядра тройничного нерва и верхнего шейного отдела спинного мозга. Нейроны второго порядка восходят от ТСС к таламокортикальным нейронам и далее проецируются на ключевые ядра в промежуточном мозге и стволе, такие как голубое пятно (LC), околоводопроводное серое вещество (PAG) и ядра гипоталамуса. Считается, что активация тригеминоваскулярных болевых путей опосредует часть характеристик мигренозной боли посредством высвобождения нейропептидов, таких как кальцитонин ген-связанный пептид (CGRP) и пептид активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP), на уровне твердой мозговой оболочки [1]. CGRP широко экспрессируется как в периферических, так и в центральных нейронах и обладает мощными сосудорасширяющими свойствами. Он также оказывает регуляторное действие на нейроны второго и третьего порядка, что, по-видимому, лежит в основе его модулирующей роли в центральных болевых механизмах. Повышение уровня CGRP у больных мигренью было связано со снижением

нисходящих тормозных механизмов, что в свою очередь, может привести к предрасположенности к мигрени через сенсбилизацию многочисленных центральных нейронных цепей [2].

Markowitz S. и др в 1987 году предполагали, что генератором мигренозной боли является нейрогенное воспаление на периферии, хотя эта роль была пересмотрена в основном в связи с тем, что блокаторы экстравазации белков плазмы не помогли вылечить мигрень в клинических испытаниях May A. et al., 2001. Хотя активация тройничного нерва с сопутствующим нейрогенным воспалением продолжает обсуждаться, прямые доказательства наличия дурального воспалительного компонента при мигрени отсутствуют. Как описано выше, мигрень связана со спектром сенсорных дисфункций, носящих циклический характер, во время которого фаза головной боли представляет собой плато тригеминальной ноцицептивной активации. Согласно одной из гипотез, периферические тригеминоваскулярные нейроны сенсбилизуются, а затем сенсбилизуют нейроны второго порядка в хвостатом ядре тройничного нерва и верхнем шейном отделе спинного мозга, а также проецируются рострально на ядра таламуса и ключевые области среднего мозга, ствола мозга и области промежуточного мозга [3]. Исследования Messina R. и др. от 2022 года достоверно подтверждают раннее участие ствола мозга в ноцицептивной фазе мигрени; однако становится все более очевидным, что начало приступа мигрени связано с внутренней дисфункцией мозга в более центральных областях, таких как гипоталамус, и, возможно, с внешними факторами. Способствует ли центральная дисфункция, очень четко проявляющаяся в продромальной фазе, центральной сенсбилизации, остается интригующей областью изучения.

Роль областей ствола мозга, таких как PAG и дорсолатеральный мост, в развитии мигрени хорошо известна благодаря наблюдательным и нейровизуализационным исследованиям, а также животным моделям

мигрени, показывающим, что ствол мозга выступает в качестве движущей силы изменений активности коры во время мигрени. Действительно, такие ядра, как LC, ростральный вентральный продолговатый мозг, верхнее слюноотделительное и клиновидное ядро являются ключевыми в модуляции тригеминоваскулярной передачи боли и вегетативных реакций при мигрени и представляют собой место действия триптанов, производных спорыньи и новых антагонистов рецепторов CGRP. Кроме того, прямая и непрякая активация парабрахиального ядра тройничным нервом может объяснить, почему головная и лицевая боль настолько интенсивна по сравнению с цефальной болью, тогда как восходящие тройнично–парабрахиально–лимбические связи, особенно с миндалевидным телом, могут объяснить аффективно-мотивационные аспекты мигрени и даже нарушения аппетита и вкуса [4]. Связывая предварительную фазу и начало боли, нейроны в вентральном тегментальном парабрахиально-пигментированном ядре (VTAPBP) могут модулировать тригеминоцervикальный ноцицептивный трафик у крыс. Эти эффекты можно наблюдать при посредничестве глутамата, наmatриптана (агонист  $5HT_{1B/1D}$  рецепторов), PACAP и дофамина D2/3 [5]. Учитывая роль VTAPBP в гедонистическом питании и влияние глюкозы на тригеминоцervикальную ноцицептивную передачу [6], можно предположить вероятные пути объяснения широко обсуждаемых проблем, связанных с пищевыми триггерами [7]. Можно было бы переосмыслить некоторые триггеры с точки зрения поведения, возникающего в результате активации центральной нервной системы в продормальной фазе, с очень разными выводами относительно причины и следствия. Наконец, центральная сенсбилизация тригеминоваскулярной системы, особенно хвостатого ядра тройничного нерва, играет важную роль в развитии хронической мигрени, возможно, под влиянием высвобождения цитокинов и повышенной астроцитарной активации, согласно Edvinsson L. и др., 2019.

Интересно, что, как показали нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования, активация ствола мозга наиболее выражена в течение 24 часов, предшествующих началу головной боли, и снижается во время приступа.

### **Гипоталамус**

Теории, объясняющие мигрень как циклическое расстройство сенсорного порога, подчеркивают важность гипоталамуса как центрального проводника боли, а также совокупности предшествующих симптомов, таких как зевота, жажда и полиурия, которые могут предшествовать фазе боли и переходить в нее. Функциональная нейровизуализация, проведенная во время спонтанных и вызванных нитроглицерином приступов, подтвердила роль гипоталамуса в возникновении мигрени в исследовании May A. и др. от 2019 года. Нарушенная связь гипоталамуса и ствола мозга со спинальными ядрами тройничного нерва и дорсальным ростральным отделом моста была обнаружена в продромальной фазе мигрени в течение 48 часов, предшествующих появлению боли в работах Schulte L.H. и May A. в 2016 и 2019 году соответственно. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) также ранее выявила активацию гипоталамуса как во время спонтанной мигренозной головной боли в работе Denuelle M. et al. (2007), так и в продромальной фазе по данным Maniyar F.H. et al. (2014). Недавние исследования функциональной визуализации показали, что изменения связи гипоталамуса со спинным тройничным ядром и областями коры обусловлены развитием хронической мигрени [8].

Механизм, с помощью которого гипоталамус может стать «гиперактивным» при мигрени, приводя к сенситизации тригеминальных ноцицепторов, остается неясным. Анатомически гипоталамус имеет прямые и не прямые связи с таламусом, тригеминоваскулярной системой,

симпатическими и парасимпатическими нейронами ствола мозга, влияя на ноцицептивную и вегетативную регуляцию при мигрени. Стресс, который, как считается, является распространенным триггером мигрени, может активировать каппа-опиоидный рецептор на тубероинфундибулярных дофаминергических нейронах и привести к увеличению количества циркулирующего пролактина, вызывающего сенситизацию тригеминальных афферентов, особенно у женщин [9]. Кроме того, в гипоталамусе есть хемочувствительные нейроны, которые могут выявлять метаболические изменения в мозге и на периферии. Экзогенные стимулы, приводящие к изменению гомеостаза и этого внутреннего биоритма, могут, таким образом, «подтолкнуть» мозг к приступу мигрени через активацию гипоталамуса.

## Таламус

Таламус играет важную роль в сенсорной обработке, получая входные сигналы от экстракраниальной части кожи и твердой мозговой оболочки от тригеминоваскулярных нейронов второго порядка и проецируя их на области коры головного мозга, участвующие в вегетативных, аффективных и когнитивных функциях – все это частично объясняет сложность симптомов мигрени [10]. На таламокортикальную синхронизацию влияет сеть нейромедиаторов и нейропептидов в стволе мозга (глутамат, серотонин и норадреналин), ретикуло-таламических областях ( $\gamma$ -аминомасляная кислота - ГАМК) и ядрах гипоталамуса (дофамин, гистамин, орексин и меланин-содержащий гормон). Имеются многочисленные клинические и доклинические данные, свидетельствующие о том, что таламус играет ключевую роль в развитии центральной сенситизации, фотофобии и аллодинии при мигрени.

Структурные нейровизуализационные исследования показали различия в объеме ядер таламуса с микроструктурными аномалиями [11,12]. Однако в

недавнем крупном исследовании с участием пациенток с аурой такие изменения не наблюдались [13]. Функциональные МРТ-исследования также показали важные изменения в таламусе как во время, так и вне приступов. При мигрени без ауры связь между таламусом и областями, модулирующими боль, нарушается во время иктальной фазы [14]. Аномальные низкочастотные осцилляции в динамических таламокортикальных сетях связаны с межприступной фазой, а изменения в пульвинарной активности позволяют отличить больных мигренью от контрольной группы [15,16]. Другое недавнее исследование показало, что у пациентов с эпизодической и хронической мигренью наблюдается большая активация восходящих тригеминальных соматосенсорных путей и меньшая активация нисходящих цепей модуляции боли. Это может указывать на дисфункцию нисходящей системы модуляции боли в межприступный период и усиление ноцицептивной обработки у пациентов с мигренью, опосредованное таламусом и, возможно, способствующее центральной сенситизации.

Обработка тригеминоваскулярной ноцицептивной информации в таламусе может выступать в качестве мишени для лечения, и действительно, было показано, что некоторые методы лечения мигрени, включая триптаны, профилактические средства и неинвазивную нейромодуляцию, регулируют активность таламокортикальной системы.

### **Кора головного мозга**

Роль коры головного мозга при мигрени первоначально была связана с феноменом ауры и ее специфическими симптомами. Считается, что аура вызывается кортикальной распространяющейся депрессией (КРД), что было косвенно подтверждено у людей с помощью функциональной нейровизуализации [17]. И хотя КРД может активировать тригеминоваскулярную систему у животных [18], возможно, через CGRP-



опосредованные механизмы [19], она вряд ли способствует возникновению головной боли и возможно, является эпифеноменом мигрени [20].

Независимо от КРД, кора головного мозга все больше вовлекается в развитие мигрени, и в действительности у пациентов было зарегистрировано множество изменений в структуре и функции ключевых областей коры, связанных с обработкой боли, как в иктальный, так и в межприступный период в исследовании Messina R., Filippi M. et al., 2018. Во время фазы головной боли кортикальные сети демонстрируют функциональные изменения; это отражает когнитивные, болевые и эмоциональные симптомы мигрени [21]. Исследования пациентов с аурой неизменно показывают различия в структуре мозга, функциональной связности, возбудимости коры и модуляции боли в зрительных путях. Вовлечение затылочной коры, в частности, может объяснить множество визуальных симптомов, связанных с мигренью, от чувствительности к свету до визуальной ауры и визуального снега. Менструальная мигрень недавно была связана со структурными и функциональными изменениями связей в правом переднем поясе [22] – области, участвующей в когнитивной обработке боли и ранее связанной с биологией мигрени [23]. Однако данные нейровизуализационных исследований иногда были неубедительными, например в работе Sheng L. и др. (2020), а мета-регрессионный анализ Chen Z.H. и др. (2022) не позволил выявить изменения, характерные именно для мигрени, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований по данной теме.

Следует отметить, что связь между гиперинтенсивностью белого вещества (ГБВ) и мигренью давно обсуждается, особенно при мигрени с аурой. Недавно была выявлена связь между наличием юстакортикальных участков ГБВ в лобной доле с возрастом пациента и длительностью заболевания [24]. ГБВ также была связана с тошнотой, рвотой, головокружением и интенсивностью боли во время приступов.

Дисфункциональные корковые механизмы и, в частности, таламокортикальная дизритмия также были связаны с механизмом, лежащим в основе отсутствия адаптации, характерного для мигрени [25]; при этом повторные сенсорные стимулы вызывают не снижение, а постепенное увеличение амплитуды сенсорных реакций, как показали данные работ Ambrosini A. и др., Afra J. и др. Отсутствие адаптации, измеренное для различных сенсорных модальностей, обычно происходит в безболезненный период и возвращается во время иктальной фазы или при учащении приступов [26].

Наконец, крупные исследования общегеномной ассоциации (GWAS) выявили разновидности генов предрасположенности у пациентов с мигренью, в основном связанные с глутаматэргической нейротрансмиссией, что может привести к аномальной возбудимости коры и изменению пластичности [27], о чем свидетельствуют многочисленные исследования магнитно-резонансной спектроскопии, проведенные в течение многих лет [28]. Учитывая сложность, возникшую в ходе работы над GWAS, в котором каждое изменение оказывает столь скромное влияние на общий фенотип, можно задуматься о том, появятся ли в ближайшем будущем клинически полезные генетические изменения, которые окажут влияние на регуляцию и лечение.

## **Заключение**

Последние два десятилетия стали невероятно интересным периодом для клиницистов и исследователей, интересующихся мигренью, поскольку они стали свидетелями быстрого роста числа исследований, которые привели к более глубокому пониманию нейробиологии этого расстройства. Если раньше больные мигренью страдали от состояния, которое часто игнорировалось и не получало должного лечения, то теперь им предлагаются новые методы

лечения, которые все больше и больше учитывают их потребности и коренным образом меняют подход к этому заболеванию.

#### **Использованные источники:**

1. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK (2019) CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache* 59(5):659–681
2. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ (2010) CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 6(10):573–582
3. Harriott AM, Orlova Y (2022) Anatomy and physiology of headache. *Semin Neurol* 42(4):459–473
4. Goadsby PJ, Holland PR (2019) An update: pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 37(4):651–671
5. Martins-Oliveira M, Akerman S, Holland PR, Tavares I, Goadsby PJ (2022) Pharmacological modulation of ventral tegmental area neurons elicits changes in trigeminovascular sensory processing and is accompanied by glycemic changes: Implications for migraine. *Cephalalgia Int J Headache* 42(13):1359–1374
6. Martins-Oliveira M, Akerman S, Holland PR, Hofmann JR, Tavares I, Goadsby PJ (2017) Neuroendocrine signaling modulates specific neural networks relevant to migraine. *Neurobiol Dis* 101:16–26
7. Martins-Oliveira M, Tavares I, Goadsby PJ (2021) Was it something I ate? Understanding the bidirectional interaction of migraine and appetite neural circuits. *Brain Res* 1770:147629
8. Lee MJ, Park BY, Cho S, Kim ST, Park H, Chung CS (2019) Increased connectivity of pain matrix in chronic migraine: a resting-state functional MRI study. *J Headache Pain* 20(1):29
9. Watanabe M, Kopruszinski CM, Moutal A, Ikegami D, Khanna R, Chen Y et al (2022) Dysregulation of serum prolactin links the hypothalamus with female nociceptors to promote migraine. *Brain* 145(8):2894–2909

10. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R (2011) Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci* 31(40):14204–14217
11. Granziera C, Daducci A, Romascano D, Roche A, Helms G, Krueger G et al (2014) Structural abnormalities in the thalamus of migraineurs with aura: a multiparametric study at 3 T. *Hum Brain Mapp* 35(4):1461–1468
12. Messina R, Rocca MA, Colombo B, Pagani E, Falini A, Comi G et al (2015) White matter microstructure abnormalities in pediatric migraine patients. *Cephalalgia* 35(14):1278–1286
13. Hougaard A, Nielsen SH, Gaist D, Puonti O, Garde E, Reislev NL et al (2020) Migraine with aura in women is not associated with structural thalamic abnormalities. *Neuroimage Clin* 28:102361
14. Amin FM, Hougaard A, Magon S, Sprenger T, Wolfram F, Rostrup E et al (2018) Altered thalamic connectivity during spontaneous attacks of migraine without aura: a resting-state fMRI study. *Cephalalgia* 38(7):1237–1244
15. Hodkinson DJ, Wilcox SL, Veggeberg R, Nosedá R, Burstein R, Borsook D et al (2016) Increased amplitude of thalamocortical low-frequency oscillations in patients with migraine. *J Neurosci* 36(30):8026–8036
16. Tu Y, Fu Z, Zeng F, Maleki N, Lan L, Li Z et al (2019) Abnormal thalamocortical network dynamics in migraine. *Neurology* 92(23):e2706–e2716
17. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B et al (2001) Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(8):4687–4692
18. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA (2002) Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 8(2):136–142

19. Melo-Carrillo A, Nosedá R, Nir RR, Schain AJ, Stratton J, Strassman AM et al (2017) Selective inhibition of trigeminovascular neurons by fremanezumab: a humanized monoclonal anti-CGRP antibody. *J Neurosci* 37(30):7149–7163
20. Charles A (2018) The migraine aura. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 24(4, Headache):1009–1022
21. Coppola G, Parisi V, Di Renzo A, Pierelli F (2020) Cortical pain processing in migraine. *J Neural Transm (Vienna)* 127(4):551–566
22. Wang ZW, Yin ZH, Wang X, Zhang YT, Xu T, Du JR et al (2022) Brain structural and functional changes during menstrual migraine: relationships with pain. *Front Mol Neurosci* 15:967103
23. Maleki N, Becerra L, Brawn J, Bigal M, Burstein R, Borsook D (2012) Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia Int J Headache* 32(8):607–620
24. Dobrynina LA, Suslina AD, Gubanova MV, Belopasova AV, Sergeeva AN, Evers S et al (2021) White matter hyperintensity in different migraine subtypes. *Sci Rep* 11(1):10881
25. Coppola G, Ambrosini A, Di Clemente L, Magis D, Fumal A, Gerard P et al (2007) Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine: an indication of thalamocortical dysrhythmia? *Cephalalgia Int J Headache* 27(12):1360–1367
26. Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F (2013) Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain* 14:65
27. Freilinger T, Anttila V, de Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM et al (2012) Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet* 44(7):777–782
28. Younis S, Hougaard A, Vestergaard MB, Larsson HBW, Ashina M (2017) Migraine and magnetic resonance spectroscopy: a systematic review. *Curr Opin Neurol* 30(3):246–262