

Н.Д. Сорокина¹,
С.С. Перцов^{1,2},
Г.В. Селицкий¹

¹ФГБОУ ВО «Московский
государственный медико-
стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»

Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ «Научно-исследователь-
ский институт нормальной
физиологии имени П.К. Анохина»,
Москва, Россия

Контакты:

Сорокина Наталья Дмитриевна;
medical-phys11@mail.ru

В работе обсуждаются основ-
ные нейромедиаторные и гумо-
ральные механизмы регуляции
функциональной активности
ноцицептивной и антиноци-
цептивной систем при мигрени
и головной боли напряжения.
Рассмотрены физиологические
и неврологические проявления
головной боли напряжения
и мигрени. Проведен сравни-
тельный анализ современных
теорий развития мигрени.
Подчеркивается связь указан-
ных заболеваний с тревогой,
депрессией и эпилепсией.
На основе приведенных данных
делается вывод о том, что
понимание нейробиологических
механизмов формирования
головной боли, а также поиск
факторов хронизации боли бу-
дут способствовать развитию
новых, инновационных подхо-
дов к диагностике и лечению
первичных головных болей –
головной боли напряжения
и мигрени.

DOI: 10.25731/RASP.2018.03.024

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ И МИГРЕНИ: СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ

Ключевые слова:

головная боль напряжения, мигрень, нейробиологические механизмы,
нейромедиаторы головной боли, генетические особенности, пароксизмальность

Физиологические и неврологические проявления головной боли напряжения и мигрени

Наиболее частыми формами первичной головной боли являются мигрень и головная боль напряжения (ГБН) [1]. ГБН является преобладающей формой первичной головной боли, ее распространенность в общей популяции варьирует от 30 до 78%. ГБН проявляется цефалгическими эпизодами длительностью от нескольких минут до нескольких суток. Боль обычно двусторонняя, сжимающего или давящего характера, легкой или умеренной интенсивности, не усиливается при обычной физической нагрузке и не сопровождается тошнотой, однако возможна фото- или фонофобия [2, 3].

ГБН классифицируют на эпизодическую и хроническую. По данным научных исследований в Евросоюзе, эпизодическая ГБН встречается у 52–60%, хроническая – у 3–5% людей. Существенно, что в зависимости от наличия или отсутствия мышечной дисфункции, указанные формы ГБН подразделяют на подтипы – «с напряжением» и «без напряжения перикраниальных мышц» [4, 5].

Мигрень – пароксизмальное состояние, проявляющееся приступами пульсирующей головной боли, чаще в одной половине головы, преимущественно в глазнично-лобно-височной области, или 2-сторонней локализации. Приступ обычно сопровождается тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией, яркими вегетативными симптомами, а после завершения приступа – вялостью и сонливостью [1]. Мигрень – клинически неоднородное состояние, представленное двумя основными формами (с аурой и без ауры) и множеством реже встречающихся вариантов. Хотя у подавляющего большинства больных мигренью приступы возникают во время активного бодрствования, некоторые пациенты наряду с дневными атаками имеют и ночные [6].

По европейским данным частота мигрени колеблется от 11 до 16,3%, а по результатам самооценки пациентов – от 12 до 19% [7]. Согласно результатам, полученным в ходе популяционного исследования взрослого городского населения России в 2004 г., распространенность ми-

грии составила 14,05%; при этом у женщин данное состояние встречается примерно в 3 раза чаще, чем у мужчин [8].

Пациенты с мигренью характеризуются вариабельностью частоты, длительности и интенсивности мигренозных приступов, широким спектром клинических проявлений, а также наличием специфических индивидуальных провоцирующих факторов, среди которых у женщин ведущим может являться менопауза [9].

У некоторых пациентов ГБН может быть больше выражена с одной стороны, но чаще является двусторонней, диффузной. Характерными чертами мигрени являются повторяющиеся приступы очень сильной пульсирующей боли в одной половине головы и такие симптомы, как тошнота, рвота, непереносимость света, звуков и запахов. В отличие от мигрени, ГБН обычно бывает легкой или умеренной, не сопровождается тошнотой и рвотой (возможно снижение аппетита), имеет диффузный сжимающий характер, нередко по типу «обруча» или «каска»; в этом состоянии может наблюдаться умеренная гиперсенситивность к яркому свету или звукам. Существенно, что при ГБН умеренная физическая нагрузка может облегчить интенсивность боли.

Напряжение мышц в генезе ГБН и мигрени

У пациентов с ГБН мышечный фактор является не только триггером болевого приступа, но и основным звеном патогенеза. У больных с мигренью болезненное напряжение перикраниальных мышц не является непосредственным «провокатором» или одной из причин приступа головной боли. Однако дисфункция перикраниальных мышц выявлена у 42% пациентов с мигренью, которые характеризуются высокой частотой эмоциональных расстройств, диссомнии, цервикалгии в межприступном периоде [10].

Для ГБН с мышечным напряжением характерен повышенный тонус мышц – лицевых, шейных, плечевых, глазодвигательных [11]. При пальпации боль у пациентов определяется в следующих мышцах: грудино-ключично-сосцевидной – 92%, жевательных – 92%, латеральной крыловидной – 70%, височной – 76%. Это усугубляется рядом костно-скелетных аномалий и нарушением осанки. Важным фактором, повышающим мышечное напряжение, является и психологическое состояние. Эмоциональное напряжение вносит значимый вклад в повышение чувствительности триггерных точек и увеличение тонуса перикраниальных мышц [12]. К факторам развития приступов ГБН относятся также стресс, депривация сна и инсомния [13, 14]. Особое значение придается тревоге и хроническим психотравмирующим ситуациям, приводящим к нейрогуморальным сдвигам. Имеется множество публикаций [12], иллюстрирующих связь хронической ГБН и депрессии, экспериментально доказано сходство их нейрохимических механизмов. У больных с хронической ГБН выявляются активные миофасциальные триггерные точки – преимущественно в верхних порциях трапециевидных мышц, а также в шейных мышцах. При этом создается «самоподдерживающийся» механизм. Показано, что при воздействии на триггерные точки, расположенные в верхних порциях трапециевидных, грудино-ключично-сосцевидных и субокципитальных мышц, формируется отраженная боль, соответствующая по клинической картине миофасциальному болевому синдрому, на фоне которого и формируется ГБН. В ряде работ, посвященных дисфункциям височно-нижнечелюстного сустава, обнаружено, что даже привычное сжатие зубов, приводящее к устойчивому спазму височных мышц (например, при тревожно-депрессивном синдроме), может сопровождаться появлением ГБН [15].

Повышение напряжения мышц приводит к локальной вазоконстрикции и снижению кровотока, вызывает биохимические изменения, характерные для ишемии. В частности, возрастает концентрация калия, что приводит к стимуляции хеморецепторов и усилению болевого синдрома. Формирующаяся в этих условиях дополнительная ишемия повышает интенсивность боли [10].

Еще в работах прошедшего столетия было показано, что мышечный спазм может быть следствием, а не причиной боли. Хроническая ГБН имеет сложный генез, решающее значение в котором придается центральным механизмам. При цефалгии этого типа предполагается нарушение взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Возможно, что у больных этой группы имеются генетическое нарушение метаболизма нейротрансмиттеров, недостаточность функционирования антиноцицептивной системы и низкий болевой порог, что и определяет склонность к длительной фиксации ощущений [15, 16]. По-видимому, переход ГБН из эпизодической в хроническую форму является отражением формирования патологической алгической системы, нарушающей интегративную деятельность мозга [16, 17].

Исследования, проведенные в последние годы, подтвердили нейробиологическую природу ГБН [10, 18, 19]. Развитие ГБН опосредовано как периферическими, так и центральными ноцицептивными механизмами. Среди последних – сенситизация тригеминальных нейронов, снижение болевых по-

рогов и активности антиноцицептивной системы, в частности, недостаточность ингибиторных механизмов ствола головного мозга. Участие центральных механизмов в процессах хронизации ГБН описано многими авторами. Например, в наблюдениях 523 пациентов с первичной головной болью доказано наличие гиперчувствительности при ГБН, что предполагает активное вовлечение центральных структур в хронизацию боли [20].

Теории мигрени: сосудистая, центральной сенситизации и дефицита антиноцицептивной системы

В 1930 г. Вольфом была предложена одна из первых теорий – сосудистая – для объяснения патогенеза мигренозной боли. Ауру соотносили с сужением внутримозговых артерий, а боль – с расширением артерий твердой мозговой оболочки. В настоящее время общепризнано, что важнейшим механизмом, запускающим приступ мигрени, обуславливающим развитие, сохранение и латерализацию боли, является активация тригеминоваскулярной системы (ТВС) [4, 21].

В патофизиологии боли при мигрени рассматривается нейрогенное воспаление с вазодилатацией интракраниальных сосудов, в первую очередь сосудов твердой мозговой оболочки, а также выделение болевых нейропептидов (кальцитонин-ген-родственного пептида — КГРП, оксида азота, гистамина). В настоящее время механизм активации ТВС связывают с повышенной возбудимостью нейронов коры головного мозга. Многочисленные клинические наблюдения и электрофизиологические исследования подтверждают концепцию центральной гипервозбудимости как базового патофизиологического феномена, предполагающего наличие определенного мигренозного порога. Этот порог может быть преодолен под воздействием целого комплекса эндогенных и экзогенных провоцирующих факторов, мигренозные триггеры являются лишь одними из них [19, 21].

Феномен центральной сенситизации, клинически проявляющийся симптомами кожной аллодинии и тесно связанный с повышенной нейрональной возбудимостью, лежит в основе хронизации мигрени [22]. В возникновении приступа мигрени важную роль играет активация серотонинергических нейронов ядер шва. Она, возможно, инициирует волну функциональной инактивации нейронов коры, которая предположительно является основой ауры. Эта волна распространяющейся корковой депрессии «движется» от затылочной коры кпереди, что сопровождается вторичным снижением кровотока [23].

Имеются данные, что в происхождении мигренозного приступа определенную роль играет расширение артериовенозных анастомозов с явлениями шунтирования и «обкрадывания» капиллярной сети, а также нарушение венозного оттока. В случае повторяющихся на протяжении многих лет приступов при компьютерной томографии головного мозга обнаруживаются мелкие инфаркты и атрофия мозгового вещества [5].

Ряд авторов [22] считают, что мигрень – первичное нейрогенное церебральное нарушение с генетически детерминированной стволовой недостаточностью (особенно ноцицептивных систем), выраженной кортикальной гиперактивностью и периодически возникающей дисфункцией гипоталамуса. При этом снижается степень активации интегративных церебральных механизмов во время пароксизма, что приводит к снижению эндогенного болевого контроля и обуславливает развитие мигренозной атаки при воздействии триггерных факторов. В этом случае, вероятно, снижается влияние антиноцицептивной системы, на что указывает низкий уровень энкефалинов в крови и цереброспинальной жидкости во время приступа; в межприступном периоде содержание указанных соединений нормализуется. Этому соответствуют данные о повышении возбудимости тройничного нерва, персистирующей между атаками, что при наличии периодически возникающих разрядов возбуждения приводит к гиперактивации тригеминальной системы [22].

Таким образом, нервный, сосудистый и эндокринно-гуморальный факторы в нейробиологическом полиморфизме играют патогенетическую роль в реализации мигренозного пароксизмального состояния [24–26].

Иммунные механизмы боли

В настоящее время накоплен целый ряд данных, свидетельствующих о роли иммунологических механизмов в развитии болевых синдромов [27–29].

Эксперименты, проведенные нами ранее, продемонстрировали вовлечение эндогенных биологически активных веществ, в частности, цитокинов и мелатонина, в регуляцию ноцицептивной чувствительности при изменении иммунного статуса организма [30–34].

В работах М.И. Карповой констатируется повышение концентрации провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) у пациентов, страдающих мигренью, а также у больных с хроническим те-

чением ГБН. Обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь частоты болевых приступов с сывороточным уровнем IL-1 α и TNF- α при ГБН и мигрени [35].

Нейрофизиологические исследования ГБН и мигрени

Диагностика первичных форм головной боли является клинической. При этом активно ведется поиск новых дополнительных методов исследования головной боли [36]. На основании анализа биоэлектрической активности головного мозга было показано, что для больных эпизодической ГБН характерно повышение мощности тета-диапазона в лобных долях [37].

По данным некоторых авторов, информативными для оценки функционального состояния тригемино-цервикальной системы оказались такие нейрофизиологические методы, как регистрация коротколатентных соматосенсорных вызванных потенциалов, тригеминальных вызванных потенциалов, мигательного рефлекса, а также стимуляционная электромиография (ЭМГ) жевательных и височных мышц [38, 39].

При эпизодической ГБН выявляется снижение сенсорных и болевых порогов тригеминальных рефлексов, что свидетельствует о незначительной дисфункции соответствующей системы. Также отмечается недостаточность антиноцицептивных влияний, что проявляется в снижении коэффициента порогов боли и ноцицептивного мигательного рефлекса. Значение порога рефлекса коррелировало с частотой возникновения боли, продолжительностью болезни, интенсивностью боли и степенью депрессии. Выявленные нарушения можно рассматривать как проявление центральной сенситизации. Учитывая взаимосвязь низких порогов ноцицептивного мигательного рефлекса с длительностью болезни и напряжением перикраниальной мускулатуры, можно обсуждать роль центральной сенситизации в хронизации ГБН [40].

У пациентов с ГБН изучен такой ЭМГ-феномен, как экстероцептивная супрессия (ЭС) височных и жевательных мышц. Состояние ингибирующих интернейронов в области двигательного ядра тройничного нерва соотносится с ранним компонентом ответа ЭС, а функциональная активность лимбических структур и ретикулярной формации – с поздним компонентом ответа (ЭС2). Изменение ЭС2 является характерным показателем ГБН; он не является у здоровых людей и у пациентов с мигренью [41]. ЭС2 наиболее подробно исследована при ГБН. Установлено, что ЭС2 снижается при хронической

ческой ГБН, но не изменяется в условиях эпизодической ГБН. Считается, что патологическая ЭС является эпифеноменом хронической боли [2].

В исследовании F. Вопо и соавт. [42] выявлены изменения поперечных синусов на МР-венограммах головного мозга у пациентов с хронической ГБН. Это проявлялось в отсутствии сигнала от одного или нескольких синусов, то есть в нарушении кровенаполнения твердой мозговой оболочки. Такое состояние может быть следствием выраженной гипоплазии или тромбоза синусов. В отличие от больных без изменений при МР-венографии пациенты с отмеченными особенностями в интракраниальной венозной системе характеризовались рядом специфических клинических маркеров. Они имели разные виды головной боли, в том числе хроническую ГБН, частую эпизодическую ГБН, комплекс мигрень+ГБН (трансформированную мигрень) [43].

Результаты проведенных ранее нейрофизиологических исследований убедительно указывают на наличие дисфункции нейрональной активности при мигрени как на корковом, так и на стволовом уровнях [24].

Одним из наиболее убедительных аргументов гипервозбудимости мозга при мигрени является концепция спровоцированной нейрональной деполаризации, сопровождающейся изменениями метаболизма клеток и лежащей в основе корковой распространяющейся деполаризации (КРД) [44].

Скорость распространения КРД соотносится с появлением симптомов ауры. Кроме того, методом функциональной МРТ показано локальное уменьшение мозгового кровотока в зрительной коре при визуальной ауре. Данные особенности соответствуют изменениям, характерным для КРД: увеличение скорости кровотока при деполаризации, снижение – при гиперполяризации [45, 46].

Следует также подчеркнуть, что в межприступном периоде у больных мигренью регистрируются зрительные вызванные потенциалы более высокой амплитуды [44]. Кроме этого, у пациентов с мигренью без ауры в межприступном периоде имеет место укорочение латенций ранних и промежуточных компонентов тригеминальных вызванных потенциалов на стороне боли, что чаще наблюдается во время мигренозного приступа. Эти результаты свидетельствуют о гиперактивности тригеминальной системы при мигрени на стороне локализации боли, а также указывают на участие данной системы в формировании боли при мигрени [47].

В нейровизуализационных исследованиях установлено, что неспецифические изменения при

первичных головных болях (ГБН и мигрени) проявляются в форме незначительного расширения субарахноидального пространства и наличия единичных гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга. Кроме того, наблюдается снижение порога судорожной готовности или дисфункция срединных структур мозга (по данным ЭЭГ), изменение линейной скорости кровотока и нарушение венозного оттока (по данным ультразвуковой доплерографии) [36].

Результаты популяционного исследования показали, что очаги повреждения белого вещества полушарий мозжечка чаще выявляются у людей, страдающих частыми приступами мигрени с аурой (по сравнению со здоровыми лицами). Эти и другие работы позволили предположить, что мигрень с аурой является фактором риска очагового ишемического поражения головного мозга [48]. Методом позитронно-эмиссионной томографии выявлена активация дорсальных отделов варолиевого моста, ростральной части продолговатого мозга, передней поясной извилины, полушарий мозжечка, островка, префронтальной коры и скорлупы [48].

Генетическая теория мигрени

Считается, что при мигрени генетически детерминированы особенности нейрогуморальной регуляции, физиологические реакции на эндогенные и экзогенные факторы, нейрогенная вазомоторная дисрегуляция [49, 50].

У родственников первого поколения пациентов с мигренью без ауры риск возникновения этой формы заболевания возрастает в 1,9 раза, а мигрени с аурой – в 1,4 раза (по сравнению с общей популяцией) [51]. Результаты других наблюдений указывают на то, что если мигренью страдает мать, то риск развития заболевания у потомства составляет 72%, если отец – 20%, если оба родителя – около 90% [51]. В настоящее время описаны три наследственные формы мигрени с моногенным типом наследования: семейная гемиплегическая мигрень I, II и III типов. Распространенность семейной гемиплегической мигрени в популяции составляет 0,01% [51].

Функциональные особенности мутаций в гене при семейной гемиплегической мигрени изучены экспериментально на модели трансгенных мышей. Установлено, что дефект Cav2.1 субъединицы P/Q кальциевых каналов приводит к нарушению работы Ca²⁺-каналов: увеличению проницаемости ионов кальция в клетку на фоне сниженной мембранной возбудимости. Возникает “gain-of-function” эффект, то есть избыточное поступление ионов кальция

в клетку и усиление выброса нейромедиаторов, прежде всего дофамина, глутамина и серотонина, ответственных за развитие приступа. Пароксизмальность клинических проявлений мигрени и эпилепсии, отсутствие симптомов в межприступном периоде, а также специфичность гена CACNA1A, кодирующего альфа-1A субъединицу кальциевого канала нейрона указывают на то, что каналопатия может играть роль в развитии мигрени [22].

Дисфункция автономной нервной системы

Дисфункция автономной нервной системы является высоко коморбидным расстройством при эпизодической ГБН и облигатным коморбидным расстройством в условиях хронической ГБН. Это состояние негативно влияет на способность человека к адаптации, резко снижает качество жизни больных и значительно ухудшает прогноз заболевания [52].

Проведено исследование адренореактивности клеточных мембран эритроцитов (β -АРМ) и вариабельности сердечного ритма (ВСР) для оценки функционального состояния симпатической нервной системы у пациентов с паническими атаками и мигренью. Спектральный анализ ВСР у больных с паническими атаками и мигренью в состоянии расслабленного бодрствования выявил повышенную надсегментарную симпатическую активацию при угнетении вагальных влияний и снижении ВСР. Пациенты с исходно невысокими величинами β -АРМ характеризовались ригидной регуляцией ВСР в ортостатической пробе, а пациенты с повышенными значениями β -АРМ – выраженной лабильностью этого показателя. Измерение вызванного кожного симпатического потенциала (ВКСП) в зависимости от исходной адренорецепции выявило повышение амплитуд этого показателя у пациентов с паническими атаками и мигренью, изначально имеющих высокий уровень β -АРМ. У больных с исходно невысокими величинами β -АРМ показатели амплитуд и латентных периодов ВКСП не отличались от соответствующих значений у практически здоровых людей [52].

Функциональный статус автономной нервной системы при ГБН достаточно вариативен. Имеющиеся в настоящее время данные о характере изменений активности автономной нервной системы при мигрени достаточно противоречивы. В ряде работ показана гиподисфункция симпатического отдела автономной нервной системы, а также активация черепных парасимпатических нервов, опосредованная механизмом тригеминально-парасимпатического рефлекса [53]. Однако мигрень является заболеванием, ассоциированным с уровнем неспецифической

активации мозга [43]. Таким образом, возможность реализации избыточных реакций парасимпатической системы в этом состоянии достаточно сомнительна. В наших наблюдениях также выявлен выраженный тонус симпатической нервной системы в межприступный период у больных мигренью; существенно, что его снижение коррелировало с урежением приступов и уменьшением интенсивности болевого синдрома [54]. Однако другими авторами установлено, что пациенты с ГБН характеризуются повышенной активностью парасимпатической нервной системы. В частности, увеличение тонуса этой системы у таких больных обнаружено в исследованиях с применением метода ВКСП [55].

Мониторинг показателей ВСР на протяжении дневного времени суток позволил выявить различия между здоровыми лицами и больными с хронической и частой эпизодической ГБН, наиболее выраженные во второй половине дня [56]. Динамика показателей ВСР у здоровых лиц свидетельствовала о снижении симпатических и нарастании парасимпатических влияний во второй половине дня (по сравнению с соответствующими показателями в первой половине дня), в то время как у больных ГБН такие изменения не наблюдались.

Тревога и депрессия

В настоящее время имеются данные о связи хронической головной боли и депрессии [57], экспериментально доказана близость их нейрохимических механизмов. Ряд авторов рассматривают цефалгии как проявление маскированной депрессии, в то время как другие исследователи подчеркивают вторичный характер депрессии, возникающей в ответ на длительное страдание от боли. Подобно другим хроническим болевым расстройствам, хроническая ГБН связана с уменьшением активности центральной опиоидной системы. Пациенты с хронической ГБН наряду с жалобами на головную боль часто испытывают генерализованные миалгии, артралгии, хроническую усталость, инсомнию, крампи, снижение либидо, нарушения памяти и концентрации внимания. Подобные отклонения характерны для депрессивных нарушений, что подтверждает общие биологические механизмы хронической боли и депрессии [18].

Роль различных медиаторов в патогенезе боли

В фазу приступа головной боли активно вовлекаются различные биологически активные вещества. Периваскулярные тригеминальные волокна содержат вазоактивные нейропептиды, которые, выделяясь, увеличивают проницаемость сосуда

и кровоток: субстанция Р, КГРП, нейрокинины (нейрокинин А), гистамин, простагландины, а также биогенные амины (серотонин, катехоламины). В каудальной пластинке ядра тройничного нерва показано повышение уровня специфического иммунореактивного нейропептида c-FOS, который влияет на активацию системы тройничного нерва. В экспериментах показано, что NO, образующийся в эндотелии сосудов, является мощным дилататором церебральных сосудов, а также содержится в периваскулярных нервных сплетениях, окружающих мозговые сосуды. Следовательно, NO, как и КГРП, также представляет собой медиатор нейrogenного воспаления. NO активирует окончания тригеминальных волокон, что приводит к высвобождению болевых нейропептидов, и оказывает непосредственно вазодилататорное воздействие. Выявлено, что NO играет важную роль в центральном проведении болевых стимулов и гипералгезии [22]. Необходимо отметить, что в пролонгированное обеспечение механизмов формирования цефалгий вовлекаются медиаторы разных нейрхимических систем, в том числе норадренергической [22].

В наблюдениях за пациентами с хронической ГБН показано уменьшение содержания серотонина в сыворотке периферической крови и тромбоцитах крови, что свидетельствует об изменении интенсивности его метаболизма, высокой активности гуморального звена серотонинергической системы [58].

Исследования роли КГРП в патогенезе головной боли привели к созданию новых лекарственных средств – антагонистов КГРП-рецепторов, которые имеют ряд преимуществ по сравнению с эрготаминовыми препаратами и триптанами [59]. Так, олцегепант обладает высокой аффинностью к рецепторам КГРП, превышающей таковую даже эндогенного лиганда. Этот препарат показал высокую эффективность, блокируя КГРП-индуцированную вазодилатацию [60, 61].

Обсуждается функциональное значение снижения уровня лептина при мигрени. Лептин по механизму обратной связи действует на гипоталамус, блокируя синтез и высвобождение нейропептида-γ, ответственного за чувство голода. Недостаток лептина приводит к нарушению чувства насыщения и алиментарному ожирению, что вторично вызывает дисфункцию гипоталамуса и, возможно, учащение приступов мигрени [62].

М. Peres выдвинута гипотеза о влиянии мелатонина на КРД в результате воздействия на синтез NO, а также на ГАМК и глутаматергическую нейротрансмиссию [63]. При этом отмечена возможность вовлечения мелатонина в патогенез ко-

NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF TENSION-TYPE HEADACHE AND MIGRAINE: SIMILARITIES AND DIFFERENCES

N.D. Sorokina¹,
S.S. Pertsov^{1,2},
G.V. Selitsky¹

¹"A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²"P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology", Moscow, Russia

The main neurotransmitter and humoral mechanisms for regulation of functional activity of the nociceptive and antinociceptive systems are discussed for migraine and tension-type headache. Differences in the typological characteristics of these states are considered (e.g., individual-and-personal features and neurobiological specifics). Physiological and neurological manifestations of tension-type headache and migraine are reviewed. The modern theories for migraine progression are compared. Specific dysfunctions of the autonomic nervous system during migraine and tension-type headache are described. These disorders are shown to be interrelated with anxiety, depression, and epilepsy. The role of transmitters and occlusion disorders in the pathogenesis of pain is emphasized. These data suggest that the understanding of neurobiological mechanisms for headache and search for new factors of pain chronicity will contribute to the development of new innovative approaches for the diagnostics and therapy of primary headaches (tension-type headache and migraine).

Keywords:

tension-type headache; migraine; neurobiological mechanisms; headache neurotransmitters; genetic features; paroxysmal state

Contact:

N.D. Sorokina;
medical-phys11@mail.ru

DOI: 10.25731/RASP.2018.03.024

морбидных мигрени заболеваний, что, по некоторым данным, связано с модулирующим влиянием этого нейрого르몬а на активность серотонина и дофаминергических систем [64].

Роль окклюзионных нарушений в патогенезе ГБН

Возникновение головной боли может быть связано с сопутствующей патологией височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Этим объясняется неэффективность применения медикаментозных методов лечения, направленных на облегчение боли, так как они не могут устранить причину мышечно-суставной дисфункции нижней челюсти и скорректировать нарушения в ВНЧС [65]. Нередко пациентам с болевой дисфункцией ВНЧС ставится диагноз «шейный остеохондроз», лечение которого не приводит к улучшению их состояния [66].

Пароксизмальность мигрени. Мигрень и эпилепсия

Одними из главных проявлений мигрени являются пароксизмальность и повышенная чувствительность к внешним раздражителям [22]. Мигрень и эпилепсия часто являются коморбидными расстройствами, имеющими общие патофизиологические механизмы. Приступ мигрени и пароксизм эпилепсии провоцируются на фоне измененной возбудимости различных отделов головного мозга [67]. Доказано наличие повышенной возбудимости нейронов коры головного мозга при КРД, определяющей появление симптомов ауры при мигрени и приводящей к активации ТВС [41]. Установлено, что семейная гемиплегическая мигрень и некоторые формы эпилепсии относятся к группе каналопатий. Нарушение работы Ca^{2+} -каналов приводит к избыточному поступлению ионов кальция в клетку и усилению выброса нейромедиаторов, прежде всего дофамина, глутамина и серотонина, ответственных за развитие пароксизма [22].

Подобно эпилепсии, мигрень – это заболевание, ассоциированное с нарушением биологических ритмов и расстройством сна [68]. Показана высокая эффективность мелатонина в терапии приступов мигрени [69]; доказана роль этого эндогенного биологически активного вещества в модуляции активности супрахиазматических ядер и системы биологических ритмов «гипоталамус – эпифиз» [64].

Заключение

Обсуждая различия и сходства мигрени и ГБН, следует подчеркнуть, что ряд авторов указывают на существование особой «мигренозной» личности («любителя совершенства»), характеризующейся повышенной возбудимостью, обидчивостью, поведенческой активностью, высоким уровнем притязаний, нетерпимостью к ошибкам других людей. При ГБН личность чаще тревожно-депрессивная, со склонностью к переживаниям в психотравмирующих ситуациях. Разные индивидуально-типологические характеристики, скорее всего, соотносятся с различными нейробиологическими особенностями нейромедиаторных систем, несостоятельностью тех или иных антиноцицептивных механизмов, спецификой вовлечения структур лимбико-ретикулярного комплекса. Современные данные о значении генетического наследования при мигрени, преобладании пациентов женского пола, а также сведения о роли нейроиммуноэндокринной системы в патогенезе мигренозного

статуса иллюстрируют выраженные различия этого заболевания и ГБН. Следует подчеркнуть, что если мигрень характеризуется наличием тяжелого и отчетливого по времени пароксизма, то приступы ГБН не имеют значительной выраженности, сопутствующих вегетативных и сенсорных симптомов, могут облегчаться при легких физических упражнениях или применении ряда релаксационных методик. Существенно, что при мигрени физическая деятельность ухудшает состояние пациентов [18]. Повышение судорожного порога и пароксизмальность приступов отмечаются у некоторых пациентов с мигренью, но отсутствуют при ГБН. Дисфункции ВНС, напряжение перикраниальных мышц могут являться триггером ГБН.

Результаты клинических и экспериментальных исследований демонстрируют роль дисфункции гипоталамуса и эпифиза, а также нарушения синтеза мелатонина в патогенезе мигрени, что существенно отличает это расстройство от ГБН [43].

В отличие от ГБН типичной особенностью мигрени является сложный нейробиологический механизм – сочетание пароксизмальности в подкорково-корковых взаимоотношениях с тригеминно-сосудистой двухфазной реакцией (воспаление с последующим болевым синдромом). Мигрень характеризуется более выраженными сенсорными расстройствами с вовлечением всех сенсорных систем, наличием или отсутствием ауры, возможным развитием эпилептического припадка. Напротив, ГБН имеет менее яркое сенсорное и вегетативное сопровождение. Целый комплекс отличий и в то же время сходство симптомов и патофизиологических механизмов указывают на то, что в генезе разных вариантов первичной головной боли в одних случа-

ях на первый план выступают нарушения центральных, а в других – периферических механизмов. Это же относится и к обсуждению роли дисфункции медиаторных и гуморальных систем, участвующих в регуляции боли: в одних случаях решающее значение имеет снижение активности эндогенной опиоидной системы, в других – моноаминергических или ГАМК-бензодиазепиновых систем. Эти и другие вопросы требуют пристального внимания специалистов медико-биологического профиля, поскольку от их решения зависят дальнейшие успехи в разработке новых методов фармакотерапии головной боли. Имеющиеся данные о нейротрансмиттерах и медиаторах, принимающих участие в реализации функций ноцицептивной и антиноцицептивной систем, позволяют понять эффективность в лечении ГБН и/или мигрени лекарственных средств разных фармакологических групп: анальгетиков, антидепрессантов, транквилизаторов, противоэпилептических и эрготамин-содержащих препаратов, агонистов серотониновых рецепторов, β -адреноблокаторов, блокаторов Ca^{2+} -каналов, миорелаксантов, нестероидных противовоспалительных средств.

Понимание нейробиологических механизмов и особенностей формирования головной боли, а также поиск факторов хронизации боли будут способствовать развитию новых подходов к диагностике и лечению первичных головных болей – ГБН и мигрени.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Селицкий Г.В., Стулин И.Д., Сорокина Н.Д. и др. Первичная головная боль. М.: ООО «Петрораш», 2015. 38 с.
2. Вейн А.М. (ред.) Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 372 с.
3. Воробьева О.В., Акарачкова Е.С. Эпизодические головные боли напряжения: клиника, диагностика, лечение. Русский медицинский журнал. Неврология. Психиатрия. 2005; 22 (246): 1469–1474.
4. Яхно Н.Н. (ред.) Боль. Руководство для студентов и врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 303 с.
5. Голубев В.Л. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 336 с.

REFERENCES

1. Selitskiy G.V., Stulin I.D., Sorokina N.D., et al. Per- vichnaya glavnaya bol' [Primary headache]. Moscow. ООО "Petrorush", 2015. 38 p. (In Russ.).
2. Veyn A.M. (ed.) Bolevyie sindromy v nevrologicheskoy praktike [Pain syndromes in neurological practice]. Mos- cow. MEDpress-inform, 2001. 372 p. (In Russ.).
3. Vorob'eva O.V., Akarachkova E.S. [Episodic tension-type headaches: clinics, diagnostics, and therapy]. Russkiy med- itsinskiy zhurnal. Nevrologiya. Psikhatriya. 2005; 22 (246): 1469–1474. (In Russ.).
4. Yakhno N.N. (ed.) Bol'. Rukovodstvo dlya studentov i vrachey [Pain. Manual for students and physicians]. Mos- cow. MEDpress-inform, 2010. 303 p. (In Russ.).
5. Golubev V.L. Bolevyie sindromy v nevrologicheskoy praktike [Pain syndromes in neurological practice]. Mos- cow: MEDpress-inform, 2010. 336 p. (In Russ.).

6. Evans R.W, Dodick D.W, Schwedt T.J. The headaches that awake us. *Headache*. 2006; 46: 678–681.
7. Stovner L.J., Hagen K., Jensen R. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27: 193–210.
8. Куцемелов И.Б., Табеева Г.Р. Эпидемиология первичных головных болей (по данным популяционного исследования взрослого населения г. Ростова-на-Дону). *Боль*. 2004; 5: 25–31.
9. Табеева Г.Р., Громова С.А. Менструальная мигрень: эпидемиология, патогенез, диагностика, клинические особенности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 2: 11–19.
10. Осипова В.В. Дисфункция перикраниальных мышц при первичной головной боли и ее коррекция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 4: 29–36.
11. Табеева Г.Р. Головная боль: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2014. 288 с.
12. Simons D. Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual: Vol. 1: Upper Half of Body. Lippincott. J. Travell Williams & Wilkins, 2005. 1064 p.
13. Евдокимова Е.М., Табеева Г.Р. Инсомния у пациентов с мигренью. *Российский журнал боли*. 2017; 1: 17–20.
14. Bigal M.E., Lipton R.B. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Current Opinion in Neurology*. 2009; 22: 269–276.
15. Шнайдер Н.А., Киселев И.А., Назарова О.Ф. и др. Головная боль напряжения на фоне патологии височно-нижнечелюстного сустава. *Проблемы женского здоровья*. 2013; 8 (4): 65–76.
16. Данилов А.Б., Подымова И.Г. Патогенез болевых синдромов и их лекарственная терапия. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012; 2: 14–17.
17. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В. Головная боль напряжения и мигрень: эффективность биологической обратной связи в их терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 4 (113): 86–91.
18. Ахмадеева Л.Р., Азимова Ю.Э., Каракулова Ю.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. *Русский медицинский журнал*. 2016; 24 (7): 411–419.
19. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: Практическое руководство. М., 2014. 336 с.
20. Buchgreitz L., Lyngberg A.C., Bendtsen L., Jensen R. Increased prevalence of tension-type headache over a 12-year period is related to increased pain sensitivity. A population study. *Cephalalgia*. 2007; 27: 145–152.
21. Larrier D., Lee A. Anatomy of headache and facial pain. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2003; 36 (6): 1041–1053.
6. Evans R.W, Dodick D.W, Schwedt T.J. The headaches that awake us. *Headache*. 2006; 46: 678–681.
7. Stovner L.J., Hagen K., Jensen R. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27: 193–210.
8. Kutsemelov I.B., Tabeeva G.R. [Epidemiology of primary headaches (according to the results of an epidemiological study with adult population in Rostov-on-Don)]. *Bol’*. 2004; 5: 25–31. (In Russ.).
9. Tabeeva G.R., Gromova S.A. [Menstrual migraine: epidemiology, pathogenesis, diagnostics, and clinical features]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2010; 2: 11–19. (In Russ.).
10. Osipova V.V. [Dysfunction of pericranial muscles during primary headache and its correction]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2010; 4: 29–36. (In Russ.).
11. Tabeeva G.R. *Golovnaya bol’: rukovodstvo dlya vrachey* [Headache: manual for physicians]. Moscow: GEOTAR–Media, 2014. 288 p. (In Russ.).
12. Simons D. Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual: Vol. 1: Upper Half of Body. Lippincott. J. Travell Williams & Wilkins, 2005. 1064 p.
13. Evdokimova E.M., Tabeeva G.R. [Insomnia in patients with migraine]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2017; 1: 17–20. (In Russ.).
14. Bigal M.E., Lipton R.B. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Current Opinion in Neurology*. 2009; 22: 269–276.
15. Shnayder N.A., Kiselev I.A., Nazarova O.F., et al. [Tension-type headache during temporomandibular joint disorders]. *Problemy zhenskogo zdorov’ya*. 2013; 8 (4): 65–76. (In Russ.).
16. Danilov A.B., Podymova I.G. [Pathogenesis of pain syndromes and their pharmacological therapy]. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2012; 2: 14–17. (In Russ.).
17. Sorokina N.D., Selitskiy G.V. [Headache and migraine: therapeutic efficiency of biofeedback]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013; 4 (113): 86–91. (In Russ.).
18. Akhmadeeva L.R., Azimova Yu.E., Karakulova Yu.V., et al. [Clinical recommendations on the diagnostics and therapy of tension-type headache]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 24 (7): 411–419. (In Russ.).
19. Osipova V.V., Tabeeva G.R. *Pervichnye golovnye boli: diagnostika, klinika, terapiya: Prakticheskoe rukovodstvo* [Primary headaches: diagnostics, clinics, and therapy: Manual]. Moscow, 2014. 336 p. (In Russ.).
20. Buchgreitz L., Lyngberg A.C., Bendtsen L., Jensen R. Increased prevalence of tension-type headache over a 12-year period is related to increased pain sensitivity. A population study. *Cephalalgia*. 2007; 27: 145–152.
21. Larrier D., Lee A. Anatomy of headache and facial pain. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2003; 36 (6): 1041–1053.

22. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия. Руководство для врачей. 3-е издание. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 256 с.
23. Charles A. Brennan K. Cortical spreading depression – new insights and persistent questions. *Cephalalgia*. 2009; 29 (10): 1115–1124.
24. Сергеев А.В., Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Центральная нейрональная гипервозбудимость – предрасположенность к мигрени. *Российский журнал боли*. 2010; 2: 3–11.
25. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Теремenceва Е.С. Эффективность БОС-терапии головной боли напряжения у пациентов с различными особенностями автономной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 2 (114): 15–18.
26. Moscovitz M.A. Pathophysiology of headache – past and present. *Headache*. 2007; 47 (Suppl. 1): 58–63.
27. Verma V., Sheikh Z., Ahmed A.S. Nociception and role of immune system in pain. *Acta Neurologica Belgica*. 2015; 115 (3): 213–220.
28. Talbot S., Foster S.L., Woolf C.J. Neuroimmunity: Physiology and Pathology. *Annual Review of Immunology*. 2016; 34: 421–447.
29. Lacagnina M.J., Watkins L.R., Grace P.M. Toll-like receptors and their role in persistent pain. *Pharmacol Ther*. 2017 Oct 4. pii: S0163-7258(17)30243-7. doi: 10.1016/j.pharmthera. 2017.10.006.
30. Козлов А.Ю., Абрамова А.Ю., Цатрян В.В., Перцов С.С. Влияние мелатонина на ноцицептивную чувствительность у крыс при изменении иммунного статуса под действием липополисахарида. *Российский журнал боли*. 2013; 4 (41): 8–11.
31. Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Липополисахариды и ноцицепция. *Российский журнал боли*. 2014; 2 (43): 30–38.
32. Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Корреляционные зависимости между показателями ноцицептивной чувствительности и уровнем цитокинов в биологических средах у крыс при введении липополисахарида. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 5 (157): 548–553.
33. Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Перцов С.С. Динамика изменений ноцицептивных реакций у крыс при периферическом введении липополисахарида. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 4 (157): 405–408.
34. Данилов А.Б., Прищепа А.В. Нейроиммунологические механизмы развития головной боли. *Русский медицинский журнал*. 2015; 29: 7–8.
35. Карпова М.И., Симбирцев А.С., Шамуров Ю.С. Состояние иммунной системы у больных первичными головными болями. *Медицинская иммунология*. 2010; 6 (12): 529–536.
22. Amelin A.V., Ignatov Yu.D., Skoromets A.A., Sokolov A.Yu. *Migren'. Patogenez, klinika, farmakoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachey. 3-e izdanie* [Migraine. Pathogenesis, clinics, and pharmacotherapy. Manual for physicians. 3rd Edition]. Moscow: MEDpress-inform, 2014. 256 p. (In Russ.).
23. Charles A. Brennan K. Cortical spreading depression – new insights and persistent questions. *Cephalalgia*. 2009; 29 (10) : 1115–1124.
24. Sergeev A.V., Tabeeva G.R., Azimova Yu.E. [Central neuronal hyperexcitability as a predisposition to migraine]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2010; 2: 3–11. (In Russ.).
25. Sorokina N.D., Selitskiy G.V., Terementseva E.S. [Therapeutic efficiency of biofeedback therapy for tension-type headache in patients with various features of the autonomic nervous system]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 2 (114): 15–18. (In Russ.).
26. Moscovitz M.A. Pathophysiology of headache – past and present. *Headache*. 2007; 47 (Suppl. 1): 58–63.
27. Verma V., Sheikh Z., Ahmed A.S. Nociception and role of immune system in pain. *Acta Neurologica Belgica*. 2015; 115 (3): 213–220.
28. Talbot S., Foster S.L., Woolf C.J. Neuroimmunity: Physiology and Pathology. *Annual Review of Immunology*. 2016; 34: 421–447.
29. Lacagnina M.J., Watkins L.R., Grace P.M. Toll-like receptors and their role in persistent pain. *Pharmacol Ther*. 2017 Oct 4. pii: S0163-7258(17)30243-7. doi: 10.1016/j.pharmthera. 2017.10.006.
30. Kozlov A.Yu., Abramova A.Yu., Tsatryan V.V., Pertsov S.S. [Effect of melatonin on nociceptive sensitivity in rats upon a lipopolysaccharide-induced change in the immune status]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2013; 4 (41): 8–11. (In Russ.).
31. Abramova A.Yu., Pertsov S.S. [Lipopolysaccharides and nociception]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2014; 2 (43): 30–38. (In Russ.).
32. Abramova A.Yu., Pertsov S.S. [Correlation dependences between the indexes of nociceptive sensitivity and cytokine level in biological media in rats after administration of lipopolysaccharide]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 5 (157): 548–553. (In Russ.).
33. Abramova A.Yu., Kozlov A.Yu., Pertsov S.S. [Dynamics of changes in nociceptive reactions of rats after peripheral administration of lipopolysaccharide]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 4 (157): 405–408. (In Russ.).
34. Danilov A.B., Prishchepa A.V. [Neuroimmune mechanisms for the development of headache]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 29: 7–8. (In Russ.).
35. Karpova M.I., Simbirtsev A.S., Shamurov Yu.S. [State of the immune system in patients with primary headaches]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2010; 6 (12): 529–536. (In Russ.).

36. Осипова В.В., Корешкина М.И. Роль дополнительных методов исследования в диагностике первичных и вторичных форм головной боли. *Неврологический журнал*. 2013; 1: 4–9.
37. Кременчугская М.Р., Окнин В.Ю., Соколов П.Л., Филатова Е.Г. Биоэлектрическая активность головного мозга при пароксизмальных и хронических формах первичных головных болей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003; 103 (10): 38–42.
38. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Теремнцева Е.С. Нейрофизиологические аспекты болевых синдромов челюстно-лицевой области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 4 (114): 105–110.
39. Якупова А.А., Якупов Р.А. Сравнительная клинко-электронейрофизиологическая характеристика хронической мигрени. *Медицинский Совет. Неврология/Ревматология*. 2017; 1S: 38–41.
40. Данилов А.Б., Фролов А. А., Коржавина В.Б. Ноцицептивный мигательный рефлекс при головной боли напряжения. *Боль*. 2006; 4 (13): 21–25.
41. Гордеев С.А., Турбина Л.Г., Штанг О.М. Исследование экстероцептивной супрессии произвольной мышечной активности у здоровых испытуемых и пациентов с пароксизмальной нейропатической болью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 3 (157): 362–365.
42. Bono F., Messina D., Giliberto C., et al. Bilateral transverse sinus stenosis and idiopathic intracranial hypertension without papilledema in chronic tension-type headache. *Journal of Neurology*. 2008; 255 (6): 807–812.
43. Алексеев В.В., Шехтер А.И., Скоробогатых К.В. Головные боли при интракраниальной венозной дисфункции. *Российский журнал боли*. 2008; 3 (20): 15–21.
44. Aurora S.K., Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia*. 2007; 27: 1442–1453.
45. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. *Общая патология боли*. М.: Медицина, 2004. 144 с.
46. Табеева Г.Р., Сергеев А.В., Громова С.А. Новые аспекты нейробиологии мигрени: роль гипоталамо-пинеальной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111 (8): 79–85.
47. Данилов А.Б., Чернышев О.Ю., Вейн А.М., Колосова О.А. Тригеминальные вызванные потенциалы при мигрени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1998; 4: 29–32.
48. Kruit M.C., van Buchem M.A., Launer L.J., Terwindt G.M., Ferrari M.D. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*. 2010; 30 (2): 129–136.
49. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. *Мигрень*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.
50. Barbas N.R., Schuyler E.A. Heredity, Genes and headache. *Seminars in Neurology*. 2006; 26: 507–514.
36. Osipova V.V., Koresheina M.I. [Role of additional diagnostic methods for primary and secondary headaches]. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2013; 1: 4–9. (In Russ.).
37. Kremenchugskaya M.R., Oknin V.Yu., Sokolov P.L., Filatova E.G. [Bioelectric activity of the brain during paroxysmal and chronic types of primary headaches]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003; 103 (10): 38–42. (In Russ.).
38. Sorokina N.D., Selitskiy G.V., Terementseva E.S. [Neurophysiological aspects of pain syndromes in the maxillofacial area]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 4 (114): 105–110. (In Russ.).
39. Yakupova A.A., Yakupov R.A. [Comparative clinical-and-electroneurophysiological characteristics of chronic migraine]. *Meditinskiy Sovet. Nevrologiya/Revmatologiya*. 2017; 1S: 38–41. (In Russ.).
40. Danilov A.B., Frolov A. A., Korzhavina V.B. [Nociceptive corneal reflex during tension-type headache]. *Bol'.* 2006; 4 (13): 21–25. (In Russ.).
41. Gordeev S.A., Turbina L.G., Shtang O.M. [Studying the exteroceptive suppression of voluntary muscle activity in healthy subjects and patients with paroxysmal neuropathic pain]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 3 (157): 362–365. (In Russ.).
42. Bono F., Messina D., Giliberto C., et al. Bilateral transverse sinus stenosis and idiopathic intracranial hypertension without papilledema in chronic tension-type headache. *Journal of Neurology*. 2008; 255 (6): 807–812.
43. Alekseev V.V., Shekhter A.I., Skorobogatykh K.V. [Headaches during intracranial venous dysfunction]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2008; 3 (20): 15–21. (In Russ.).
44. Aurora S.K., Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia*. 2007; 27: 1442–1453.
45. Kukushkin M.L., Khitrov N.K. *Obshchaya patologiya boli* [General pathology of pain]. Moscow. Meditsina, 2004. 144 p. (In Russ.).
46. Tabeeva G.R., Sergeev A.V., Gromova S.A. [New aspects of migraine neurobiology: role of the hypothalamic-pineal system]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011; 111 (8): 79–85. (In Russ.).
47. Danilov A.B., Chernyshev O.Yu., et al. [Trigeminal evoked potentials during migraine]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1998; 4: 29–32. (In Russ.).
48. Kruit M.C., van Buchem M.A., Launer L.J., Terwindt G.M., Ferrari M.D. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*. 2010; 30 (2): 129–136.
49. Tabeeva G.R., Yakhno N.N. *Migren'* [Migraine]. Moscow. GEOTAR-Media, 2011. 624 p. (In Russ.).
50. Barbas N.R., Schuyler E.A. Heredity, Genes and headache. *Seminars in Neurology*. 2006; 26: 507–514.

51. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., Климов Е.А. Генетика мигрени. *Анналы неврологии*. 2008; 2: 41–47.
52. Акарачкова Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике. *Лечащий врач*. 2010; 10: 60–64.
53. Лапина С.Е., Беляков К.М. Исследование вегетативной дисфункции у больных с головной болью напряжения. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2010; 1 (12).
54. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Жердева А.С. Нейробиологические аспекты эффективности биоуправления в терапии мигрени при эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 12 (116): 39–43.
55. Лапина С.Е., Беляков К.М. Вегетативная дисрегуляция при головной боли напряжения. *Медицинский альманах*. 2011; 1: 125–127.
56. Григорьева В.Н., Полевая С.А., Григорьева К.А., Бахчина А.В. Дневная динамика показателей вариабельности сердечного ритма у больных с головной болью напряжения. *Российский журнал боли*. 2014. 3–4: 13–19.
57. Simons D. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual: Vol. 1: Upper Half of Body*. Lippincott. J. Travell Williams & Wilkins, 2005. 1064 p.
58. Каракулова Ю.В. Серотонинергические механизмы хронификации головной боли напряжения. *Российский журнал боли*. 2017; 1: 9–10.
59. Скоробогатых К.В., Табеева Г.Р. Кальцитонин-генродственный пептид в патогенезе первичных головных болей. *Российский журнал боли*. 2010; 1: 45–49.
60. Gupta S., Mehrotra S., Avezaat C.J., et al. Characterisation of CGRP receptors in the human isolated middle meningeal artery. *Life Science*. 2006; 79 (3): 265–271.
61. Doods H., Hallermayer G., Wu D., et al. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *British Journal of Pharmacology*. 2000; 129 (3): 420–423.
62. Guldiken B., Guldiken S., Demir M., et al. Low leptin levels in migraine: a case control study. *Headache*. 2008; 48 (7): 1103–1107.
63. Peres M.F.P. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia*. 2005; 25 (6): 403–411.
64. Перцов С.С. Мелатонин в системных механизмах эмоционального стресса. М.: Издательство РАМН, 2011. 232 с.
65. Стефаниди А.В., Диденко Н.М., Духовникова И.М., Балабанова Ж.Н. Мышечно-фасциальные головные боли у лиц с нарушениями прикуса. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 121 (6): 95–97.
66. Бугровецкая О.Г., Ким К.С., Бугровецкая Е.А., Диденко А.В. Роль окклюзионных нарушений в патогенезе головной боли напряжения. *Мануальная терапия*. 2012; 4 (48): 4–38.
51. Azimova Yu.E., Tabeeva G.R., Klimov E.A. [Genetics of migraine]. *Annaly nevrologii*. 2008; 2: 41–47. (In Russ.).
52. Akarachkova E.S. [On the question about the diagnostics and therapy of psychosomatic disorders in general practice]. *Lechashchiy vrach*. 2010; 10: 60–64. (In Russ.).
53. Lapina S.E., Belyakov K.M. [Studying the autonomic dysfunction in patients with tension-type headache]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2010; 1 (12). (In Russ.).
54. Sorokina N.D., Selitskiy G.V., Zherdeva A.S. [Neurobiological aspects of the efficiency of biofeedback in the therapy of migraine during epilepsy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 12 (116): 39–43. (In Russ.).
55. Lapina S.E., Belyakov K.M. [Autonomic dysregulation during tension-type headache]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2011; 1: 125–127. (In Russ.).
56. Grigor'eva V.N., Polevaya S.A., Grigor'eva K.A., Bakhchina A.V. [Daily dynamics of heart rate variability in patients with tension-type headache]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2014. 3–4: 13–19. (In Russ.).
57. Simons D. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual: Vol. 1: Upper Half of Body*. Lippincott. J. Travell Williams & Wilkins, 2005. 1064 p.
58. Karakulova Yu.V. [Serotonergic mechanisms for chronicity of tension-type headache]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2017; 1: 9–10. (In Russ.).
59. Skorobogatykh K.V., Tabeeva G.R. [Calcitonin gene-related peptide in the pathogenesis of primary headaches]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2010; 1: 45–49. (In Russ.).
60. Gupta S., Mehrotra S., Avezaat C.J., et al. Characterisation of CGRP receptors in the human isolated middle meningeal artery. *Life Science*. 2006; 79 (3): 265–271.
61. Doods H., Hallermayer G., Wu D., et al. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *British Journal of Pharmacology*. 2000; 129 (3): 420–423.
62. Guldiken B., Guldiken S., Demir M., Turgut N., Tugrul A. Low leptin levels in migraine: a case control study. *Headache*. 2008; 48 (7): 1103–1107.
63. Peres M.F.P. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia*. 2005; 25 (6): 403–411.
64. Pertsov S.S. Melatonin v sistemnykh mekhanizmkh emotsional'nogo stressa [Melatonin in systemic mechanisms of emotional stress]. Moscow. Izdatel'stvo RAMN, 2011. 232 p. (In Russ.).
65. Stefanidi A.V., Didenko N.M., Dukhovnikova I.M., Balabanova Zh.N. [Muscular-fascial headaches in patients with malocclusion]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 121 (6): 95–97. (In Russ.).
66. Bugrovetskaya O.G., Kim K.S., Bugrovetskaya E.A., Didenko A.V. [Role of occlusive disorders in the pathogenesis of tension-type headache]. *Manual'naya terapiya*. 2012; 4 (48): 4–38. (In Russ.).

67. Карлов В.А., Иноземцева О.С. К проблеме взаимоотношения мигрени и эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 6 (112): 89–91.
68. Осипова В.В., Левин Я.И. Мигрень в цикле «сон – бодрствование». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 5 (106): 9–15.
69. Kalsbeek A., Palm I.F., La Fleur S.E., et al. SCN outputs and the hypothalamic balance of life. Journal of Biological Rhythms. 2006; 21 (6): 458–469.

67. Karlov V.A., Inozemtseva O.S. [On the problem of relationships between migraine and epilepsy]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2012; 6 (112): 89–91. (In Russ.).
68. Osipova V.V., Levin Ya.I. [Migraine in the sleep-wake cycle]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2006; 5 (106): 9–15. (In Russ.).
69. Kalsbeek A., Palm I.F., La Fleur S.E., et al. SCN outputs and the hypothalamic balance of life. Journal of Biological Rhythms. 2006; 21 (6): 458–469.