

Окислительный стресс в патогенезе хронической головной боли

© А.И. ФЕДИН

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В статье приведены новые сведения о развитии окислительного стресса (ОС) при хронической головной боли (ГБ). Представлены основные биохимические характеристики ОС. Описываются изменения МРТ-спектроскопии и биохимические маркеры, подтверждающие развитие ОС при мигрени. Подчеркивается отсутствие существенных различий показателей ОС при мигрени без ауры и с аурой. Показаны патофизиологические различия мигрени и хронической ГБ напряжения, при которой ОС не выявляется. Обсуждается возможная активация при ОС ионных каналов TRPA1 и кальцитонин-ген-родственного пептида, провоцирующая мигренозные приступы. Рассматриваются направления медикаментозной коррекции ОС при хронической головной боли.

Ключевые слова: головная боль, мигрень, хроническая головная боль напряжения, окислительный стресс, антиоксиданты.

Информация об авторе:

Федин А.И. — <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

Автор, ответственный за переписку: Федин А.И. — e-mail: fedin.anatoly@gmail.com

Как цитировать:

Федин А.И. Окислительный стресс в патогенезе хронической головной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(10):35–40. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412410135>

Oxidative stress in the pathogenesis of chronic headache

© A.I. FEDIN

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Given new information about the development of oxidative stress (OS) in chronic headache. The main biochemical characteristics of OS are presented. Changes in MRI and biochemical markers confirming the development of OS in migraine are described. The absence of significant differences in OS rates for migraine without aura and with aura is emphasized. The pathophysiological differences between migraine and chronic tension headache, in which OS is not detected, are shown. The possible activation of TRPA1 ion channels and CGRP peptides during OS, which provokes migraine attacks, is discussed. Directions of pathogenetic therapy OS are given.

Keywords: headache, migraine, tension-type headache, oxidative stress.

Information about the author:

Fedin A.I. — <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

Corresponding author: Fedin A.I. — e-mail: fedin.anatoly@gmail.com

To cite this article:

Fedin AI. Oxidative stress in the pathogenesis of chronic headache. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(10):35–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412410135>

По оценкам ВОЗ, распространенность головной боли (ГБ; с клиническими проявлениями по меньшей мере 1 раз на протяжении последнего года) среди взрослых составляет около 50%. От 1/2 до 3/4 людей в возрасте 18–65 лет в мире имели ГБ на протяжении последнего года, более 30% из них сообщали о наличии мигрени (МГ). До 1,7–4% взрослого населения мира страдают от ГБ, продолжающейся 15 дней или более ежемесячно. Несмо-

тря на некоторые территориальные различия, ГБ являются всемирной проблемой, независимо от возраста, расы, уровня доходов и географического района [1]. Все виды ГБ представлены в Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (2018 г.) [2, 3], в которой рассматриваются первичные и вторичные формы ГБ. Среди первичных форм ГБ наибольшую распространенность имеют ГБ напряжения (ГБН) и МГ.

Представленность ГБН в популяции составляет 78%. Распространенность ГБН в России в 2009—2011 гг. составила около 31%. Наибольшее распространение имеет эпизодическая ГБН (1 день с ГБ в месяц или в несколько месяцев), не требующая лечения. При хронической ГБН у 24—37% пациентов эпизоды ГБ отмечаются несколько раз в месяц, у 10% — еженедельно, у 2—3% — 15 дней и более с ГБ в месяц. Средний возраст начала ГБН 25—30 лет [4].

Распространенность МГ, по данным популяционно-го исследования, проведенного в 2009—2011 гг. с помощью подворного опроса в 35 городах и 9 сельских районах России, составила 20,8%, что несколько превышает показатели большинства стран мира. По данным другого российского исследования, распространенность МГ составила 15,9% (МГ без ауры — 13,5%, МГ с аурой — 2,4%) [5].

Патогенез ГБН

В происхождении ГБН принимают участие как периферические, так и центральные ноцицептивные механизмы. Периферические механизмы связаны с болезненным напряжением мышц скальпа и шеи, их гипоксией и выделением в кровь болевых провоспалительных медиаторов. В результате повышается возбудимость ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга [4]. Основной центральный механизм развития ГБН заключается в снижении активности ингибиторной антиноцицептивной системы ствола мозга, что облегчает передачу болевых импульсов и приводит к формированию центральной сенситизации, что в свою очередь способствует хронизации ГБН [4].

МГ является хроническим невровазкулярным заболеванием с наследственной предрасположенностью. Основное звено патогенеза — периодическое развитие периваскулярного нейрогенного воспаления мозговых сосудов, в первую очередь сосудов твердой мозговой оболочки (ТМО). Показано, что для пациентов с МГ характерна повышенная возбудимость нейронов коры головного мозга и тригеминовазкулярной системы. При воздействии эндогенных и экзогенных мигренозных триггеров возбудимость тригеминальной системы, гипоталамуса, корковых и некоторых других структур головного мозга повышается, возникает активация тригеминального ганглия, сенсорного спинномозгового ядра тройничного нерва и волокон тройничного нерва, иннервирующих сосуды ТМО, — тригеминовазкулярных волокон [5].

Активация тригеминовазкулярной системы сопровождается выбросом из нервных окончаний провоспалительных пептидов-вазодилаторов (в первую очередь кальцитонин-ген-родственного пептида, КГРП), а также нейрокина А и субстанции Р. Возникающие затем вазодилатация и нейрогенное воспаление приводят к активации болевых рецепторов в стенке сосудов ТМО. Болевые импульсы поступают в сенсорную кору головного мозга, и, таким образом, формируется ощущение пульсирующей ГБ. Сохраняющаяся гипервозбудимость тригеминовазкулярной системы, центральных ноцицептивных структур и истощение противоболевой системы постепенно приводят к формированию перманентной гиперчувствительности (сенситизации) болевых структур, что способствует учащению приступов ГБ и в конечном счете хронизации МГ [5].

Появление препаратов, связанных с КГРП, произвело революцию в лечении МГ. Вместе с тем значительная часть

пациентов с МГ не отвечают на это лечение, поэтому дальнейшие молекулярные исследования патогенеза МГ оправданы. В последние десятилетия большое количество работ посвящено окислительному стрессу (ОС), являющемуся универсальным патологическим синдромом при многих соматических и неврологических заболеваниях.

В основе ОС лежит нарушение функций митохондрий, приводящее к энергетической недостаточности клеток. Митохондриальная дисфункция не имеет этиологической и нозологической специфичности по отношению к какому-либо конкретному заболеванию, но, включаясь в нее, участвует в качестве одного из механизмов [6]. Дисфункция митохондрий, особенно вследствие нарушений в цепи переноса электронов, тесно связана с увеличением выработки активных форм кислорода (АФК) и энергетическим дефицитом в клетке.

ОС характеризуется дисбалансом между продукцией и деградацией АФК или активных форм азота (АФА) [7]. Начало ОС характеризуется нарушением функций митохондрий АФК — молекул, обладающих высокой реакционной способностью, которые могут образовываться в результате метаболизма кислорода или азота. АФК и АФА могут представлять собой свободные радикалы, такие как супероксидный радикал, гидроксильный радикал оксид азота (NO). Существуют и другие радикалы, такие как перекись водорода и пероксинитрит [8]. АФК вызывают ферментативные реакции внутри митохондрий, характеризующиеся восстановлением кислорода через цепь переноса электронов [9]. Кроме того, эндоплазматический ретикулум и пероксисомы являются другими источниками АФК [10]. Различные клеточные процессы, такие как фосфорилирование белков, активация факторов транскрипции, иммунитет и апоптоз, зависят от клеточной концентрации АФК [11].

Основными эндогенными антиоксидантными ферментами, нейтрализующими АФК, являются супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза [12]. АФК могут быть нейтрализованы другими неферментативными молекулами, обладающими способностью улавливать свободные радикалы, такими как витамины, мелатонин и глутатион [13]. Когда антиоксидантная защита не может должным образом нейтрализовать АФК, они окисляют чувствительные биомолекулы. Чрезмерные уровни АФК могут превратить клеточные белки, мембранные липиды и нуклеиновые кислоты, вызывая клеточную дисфункцию [14]. Радикал NO является эндотелий-зависимым медиатором сосудистой вазодилатации. NO обычно вырабатывается ферментом синтазой оксида азота [15]. В условиях ОС NO реагирует с радикалом O_2^- с образованием пероксинитрита, вызывая повреждение сосудистого эндотелия [16].

Процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) представляет собой механизм повреждения липидов ОС. ПОЛ характеризуется наличием двойных углерод-углеродных связей, особенно полиненасыщенных жирных кислот. Основными продуктами ПОЛ являются гидроперекиси, такие как пропаналь, гексаналь, 4-гидроксиноненаль и малоновый диальдегид (МДА) [17]. Кроме того, АФК могут повреждать структуру ДНК вследствие реагирования с гуаниновыми основаниями.

ОС участвует в патогенезе более чем 100 заболеваний [18], в том числе хронических, что может способствовать их прогрессированию. С ОС связаны факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ожирение, ди-

абет, артериальная гипертензия и атеросклероз [19]. Избыточное образование свободных радикалов и развитие ОС лежат в основе повреждения клеток и тканей при любых патологических процессах, приводящих к апоптозу [20]. С этих позиций представляет интерес изучение роли ОС при хронической ГБ. В настоящий обзор включены сведения по двум наиболее распространенным типам хронической ГБ — МГ и хронической ГБН.

Окислительный стресс при МГ

D. Tuncel и соавт. [20] предложили гипотезу о патологической роли нарушения митохондриального окислительного метаболизма при МГ, что подтверждается результатами многочисленных исследований. Свободные радикалы кислорода могут играть роль в развитии МГ, регулируя мозговой кровоток и энергетический обмен, и могут изменять триггерный порог приступов МГ [21]. Убедительные данные о развитии ОС у больных МГ получены при использовании МРТ-спектроскопии (МРС). В 2022 г. опубликован обзор 56 исследований МРС у больных МГ с аурой и без ауры [22]. Метаболитами, измеряемыми с помощью МРС, являются N-ацетил аспарат (NAA, маркер нейрона), креатин (Cr, маркер клеточной энергопродукции), холин (Cho, маркер обновления клеточной мембраны), миоинозитол (mI, маркер астроцитов), комплекс глутамат-глутамин (Glx, возбуждающие нейротрансмиттеры), γ -аминомасляная кислота (ГАМК, тормозной нейромедиатор) и лактат (Lac, маркер гипоксии).

NAA является одним из наиболее распространенных метаболитов в мозге. Он содержит N-ацетиласпартилглутамат (NAAG), гликопротеины и аминокислоты. NAA имеет преимущественно нейрональное происхождение и считается фактором плотности и целостности нейронов. Снижение его содержания отмечается при гибели или дисфункции нейронов. Снижение NAA было зарегистрировано в затылочных долях пациентов с МГ без ауры по сравнению со здоровыми [23] и в мозжечке у пациентов с гемиплегической МГ [24], что, возможно, указывает на снижение жизнеспособности нейронов при этих формах МГ.

Снижение отношения NAA/Cho наблюдалось в левом таламусе у когорты мигреней, что указывает на повреждение нейронов левого таламуса. Снижение уровня tNAA было обнаружено в передней поясной извилине и таламусе у пациентов с хронической МГ по сравнению со людьми и пациентами с эпизодической МГ [25]. Передняя поясная извилина участвует в патогенезе МГ и боли и, как полагают, формирует аффективные компоненты боли [26]. Было высказано предположение, что таламус и измененные таламокортикальные связи играют роль во многих аспектах мигрени, включая обработку боли, ее модуляцию, аллодинию, фоточувствительность и мультисенсорную интеграцию [27]. Несколько исследований продемонстрировали аномальную структуру и функцию таламуса у пациентов с МГ [28].

Lac является конечным продуктом анаэробного гликолиза. Будучи его маркером, он не присутствует в достаточных количествах, чтобы его можно было обнаружить в здоровой ткани мозга. При МРС у пациентов с МГ с аурой было показано повышение уровня Lac в областях зрительной коры, что объясняется гипоперфузией, гипоксией и митохондриальной дисфункцией [29]. Повышенные уровни Lac при МРС также были продемонстри-

рованы у пациентов с вестибулярной МГ [30]. В 18 исследованиях МРС при МГ не выявлены изменения уровней глутамата. Сведения об уровне ГАМК при МГ противоречивы. В 2 исследованиях МРС сообщалось о снижении уровня ГАМК в затылочной области и передней поясной извилине [31]. В 8 исследованиях у пациентов с МГ не было обнаружено изменений уровней ГАМК [32]. Подобно другим метаболитам, измеряемым с помощью МРС, уровни ГАМК могут сильно зависеть от времени измерения относительно последнего приступа МГ, частоты эпизодов ГБ и времени от последнего события ауры.

Причины выявленной при МРС у больных МГ энергетической недостаточности на различных уровнях можно объяснить развитием митохондриальной дисфункции и ОС вследствие мигренозных приступов, что подтверждают многочисленные биохимические исследования. В поиске в базе PubMed при введении ключевых слов «oxidative stress, migraine» обнаружены 283 публикации за последние 30 лет. В метаанализ, посвященный биомаркерам ОС, включены исследования, в которые вошли более 1100 пациентов с МГ [33]. Оказалось, что приступы МГ связаны с увеличением уровня оксидантов и истощением антиоксидантной защиты, что определяет сдвиг окислительно-антиоксидантного баланса в сторону окислительного статуса.

В различных публикациях проведен анализ отдельных биомаркеров ОС и антиоксидантной защиты. МДА является конечным продуктом окисления липидов и может быть основным биомаркером ОС и индикатором повышенного производства АФК [34]. У больных с МГ уровень МДА был значительно выше, чем в контрольной группе, в плазме крови, тромбоцитах и моче [20, 35]. Тиолы относятся к органическим соединениям, содержащим серу в форме тиоловой группы (—SH). Тиоловые группы способны разрушать АФК и другие свободные радикалы с помощью как ферментативных, так и неферментативных механизмов [36]. Исследование выявило значительное снижение уровня тиолов у 151 пациента с МГ (у 74 — без ауры, у 77 — с аурой) по сравнению с 70 здоровыми контрольной группы. Причина снижения уровня тиолов объясняется действием высоких концентраций АФК [37].

Возможно измерение концентрации отдельных антиоксидантов в сыворотке (или плазме) крови, но часто измеряется общий антиоксидантный статус (ОАС). Исследование 75 пациентов с МГ без ауры показало, что ОАС снизился, а уровень общих оксидантов и выраженность ОС увеличились [38]. В другом исследовании у больных с МГ с аурой и без ауры также выявлено значительное снижение ОАС по сравнению с контрольной группой [39].

Доказательства того, что генерализованная метаболическая дисфункция является особенностью МГ, получены в исследованиях активности митохондриальных ферментов, таких как моноаминоксидаза, сукцинатдегидрогеназа, НАДН-дегидрогеназа, циклооксигеназа и цитратсинтетаза, выявивших их снижение в тромбоцитах пациентов с МГ с аурой и без ауры [40]. Эти биохимические изменения ограничиваются ферментами дыхательной цепи, которые кодируются митохондриальной ДНК, более уязвимой к воздействию ОС, чем ядерная ДНК [41].

Супероксиддисмутазы (СОД) являются наиболее важными металлоферментами, защищающими клетки от ОС. Из всех изученных антиоксидантных ферментов СОД является единственной, активность которой наиболее часто

снижается у пациентов с МГ, в том числе в межприступном периоде [42]. Метаанализ 6 исследований, посвященных изучению этого биомаркера в различных тканях (эритроциты, сыворотка крови, тромбоциты, полиморфноядерные нейтрофилы), показал, что снижение активности СОД в межприступном периоде МГ было статистически значимым по сравнению с контрольной группой [33].

При МГ с аурой и без ауры показатели ОС и системы антиоксидантной защиты во всех исследованиях существенно не различались. Интерес представляют сведения об ОС у больных с эпизодической и хронической МГ (ЭМГ и ХМГ соответственно). Так, в одно из исследований были включены 44 пациента с ЭМГ, 27 — с ХМГ и 19 человек контрольной группы того же возраста и пола. Проанализированы уровень МДА, ОАС и антиоксидантных ферментов: каталазы (КТЛ), СОД и глутатионпероксидазы-1 (ГТП-1) в сыворотке крови [43]. Оказалось, что уровни КТЛ и СОД в сыворотке крови были значительно ниже в группе ХМГ, чем в группе ЭМГ и контрольной группе. В противоположность этому уровни ГТП-1 у пациентов с ХМГ были немного выше, чем у пациентов с ЭМГ и в контрольной группе. Пациенты с ХМГ также имели более низкие средние значения ОАС, чем пациенты с ЭМГ и контрольной группой. Кроме того, уровень МДА в сыворотке крови был значительно повышен среди пациентов с ХМГ по сравнению с ЭМГ и контролем.

Установлены отрицательные корреляционные связи между количеством дней с ГБ в месяц и концентрациями в сыворотке КТЛ и СОД, а также ОАС. Одновременно отмечена положительная корреляционная связь между количеством дней с ГБ и уровнем ГТП-1 в сыворотке крови. Таким образом, у больных ХМГ определялись более высокие уровни маркеров ОС, снижение активности ОАС и антиоксидантных ферментов (КТЛ и СОД). Повышение активности ГТП-1, возможно, связано с компенсаторным механизмом, при котором она может повышаться после снижения уровня других антиоксидантных ферментов [44]. В ряде исследований отмечена положительная связь между количеством дней с ГБ при МГ и увеличением уровня биомаркеров ОС с одновременным снижением активности антиоксидантных ферментов, что может указывать на воспалительный механизм в патофизиологии прогрессирующей ЭМГ до ХМГ [38].

Генетические исследования подтверждают предположение о том, что пациенты с МГ имеют повышенную уязвимость к ОС, субоптимальному функционированию митохондрий и/или измененному метаболизму [45]. Однако пока не ясно, играет ли накопление поврежденных ДНК митохондрий в результате ОС роль в хронизации МГ.

ОС при хронической ГБН

Ряд исследований посвящен изучению ОС у больных с ГБН в сравнении с больными с мигренью. В одно исследование были включены 50 пациентов с МГ, 50 — с ГБН и 50 здоровых лиц (контрольная группа) [46]. Выявлено, что ОС определялся только у больных МГ. Биомаркеры ОС при ГБН не отличались от показателей контрольной группы, даже когда образец крови был взят у пациентов с ГБН во время эпизода ГБ. Сделан вывод, что нет конкретных доказательств того, что биохимические изменения при ГБН аналогичны тем, которые наблюдаются при МГ, особенно те

изменения, которые влияют на ОС. Этот вывод также подтвержден и в других исследованиях [47, 48].

Этим данным противоречат результаты исследования, в которое были включены 41 пациент с ГБН и 19 здоровых лиц соответствующих возраста и пола без ГБ. В группе с ГБН 20 пациентам назначали лечение, 21 пациент был без лечения. На основании измерения уровня МДА в сыворотке крови и активности антиоксидантных ферментов КТЛ и ГТП-1 оценивали оксидантный/антиоксидантный статус [49]. Установлены значительно более низкая активность КТЛ и более высокий уровень ГТП-1 в группе пациентов с ГБН. В группе ГБН активность КТЛ в сыворотке крови была значительно снижена в обеих группах пациентов, тогда как уровень МДА в сыворотке крови был выше у нелеченых пациентов с ГБН. По мнению авторов, при ГБН возможно развитие ОС, а медикаментозное лечение частично его устраняет. Эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении, хотя можно согласиться с мнением, что патогенетические механизмы МГ и ГБН разные [46].

Таким образом, ОС вовлечен в патогенез МГ, но открытым остается вопрос о механизмах реализации ОС в основном феномене болезни — ГБ. В настоящее время выяснено, что ключевую роль в патогенезе МГ играет КГРП. Высвобождение КГРП во время приступа МГ приводит к дилатации краниальных сосудов и нейрогенному воспалению, в результате чего происходят активация чувствительных волокон тройничного нерва и модуляция передачи болевых импульсов в головной мозг [50]. Кроме того, считается, что в патогенезе МГ важную роль играют ионные каналы транзитных рецепторных белков (TRP), поскольку они экспрессируются в нейронах тройничного нерва и областях мозга, связанных с патогенезом МГ [51]. Они являются сигнальными молекулами и могут превращать различные импульсы в сигналы боли. Поскольку TRP являются трансмембранными белками, они могут связывать внеклеточную среду с процессами, происходящими внутри нейронов [52].

Ионный канал подтипа 1 семейства TRP (TRPA1) может активироваться продуктами ОС и стимулировать высвобождение КГРП из нервных окончаний. TRPA1 может быть центральным элементом сигнального пути от ОС к высвобождению КГРП, играющим решающую роль в возникновении ГБ. TRPA1 является сенсором и модулятором ОС и модуляции активности ферментов, связанных с ОС. Пероксиды липидов характеризуются более длительным сроком жизни, чем свободные радикалы, и поэтому могут способствовать более стойкой активации TRPA1. TRPA1 локализуется в периваскулярных оболочках на окончаниях ноцицептивных нервов и способен sensibilizировать менингеальные ноцицепторы и нейроны тройничного нерва второго порядка, что может иметь важное значение при мигрени [53]. Следовательно, взаимодействие TRPA1—CGRP может быть ключевым фактором ОС, связанным с мигренозным приступом. TRPA1 также можно считать диагностической и терапевтической мишенью при заболеваниях, связанных с ОС.

Антиоксиданты в профилактическом лечении МГ

С учетом роли ОС в патогенезе МГ обсуждается возможность применения антиоксидантов в ее профилактическом лечении. Имеются многочисленные данные

о применении нутрицевтиков в виде пищевых добавок с антиоксидантным действием. Обзор, в котором обсуждается возможность применения витаминов С, В₂ и Е, коэнзима Q₁₀, мелатонина, куркумина при МГ, представлен в 2020 г. [54]. Нутрицевтики с антиоксидантным действием часто используются больными МГ из-за их положительного действия (снижение частоты эпизодов МГ, уменьшение их продолжительности) при отсутствии или небольшой выраженности побочных эффектов.

Ионный канал TRPA1, связанный с КГРП, может являться терапевтической мишенью при заболеваниях, в патогенезе которых принимает участие ОС. С этой точки зрения, патогенетически обосновано применение в профилактическом лечении МГ антиоксидантной фармакологии. В настоящее время в неврологической практике широкое распространение получил Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) — препарат с мультимодальным механизмом действия [55]. Основными являются его антиоксидантный и мембранотропный эффекты, способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки. Важной является способность Мексидола оказывать влияние на свободнорадикальные процессы, которые являются одними из базисных процессов, при-

нимающих участие в модифицирующем/повреждающем действии на клеточные структуры центральной нервной системы и другие органы и ткани [55].

Среди известных антиоксидантов Мексидол занимает особое положение, поскольку оказывает влияние на разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки и не обладает прооксидантным действием, что при определенных условиях характерно для многих других антиоксидантов [56]. Показано положительное действие Мексидола при лечении первичной и вторичной ГБ. Отмечена эффективность применения Мексидола в составе комплексной терапии, направленной на предупреждение и коррекцию сопутствующих мигрени расстройств. Было установлено, что Мексидол обладает анксиолитическими и транквилизирующими свойствами, способностью купировать сомато-вегетативные и астено-неврологические нарушения и активировать деятельность антиноцицептивных систем. Указанные механизмы могут лежать в основе патогенетической направленности действия Мексидола при мигрени [57]. Эти сведения дают основание для применения препарата Мексидол в комплексной терапии, а также для профилактики лечения первичной хронической ГБ.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Головные боли*. Всемирная организация здравоохранения. Новости. 6.3.2024. *Headaches*. World Health Organization. News. 6.3.2024. (In Russ.).
2. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
3. *Международная классификация головной боли. Адаптированная русскоязычная версия (3-е изд.)*. Российское общество по изучению головной боли. 2018. *International classification of headache. Adapted Russian version (3rd ed.)*. The Russian Society for the Study of Headache. 2018. (In Russ.).
4. *Головная боль напряжения. Клинические рекомендации*. М., 2021. *Tension headache. Clinical recommendations*. М., 2021. (In Russ.).
5. *Мигрень. Клинические рекомендации*. М., 2021. (In Russ.). *Migraine. Clinical recommendations*. М., 2021. (In Russ.).
6. Федин А.И., Торшин Д.В., Старых Е.В. и др. Окислительный стресс и эпилепсия: возможные механизмы их взаимодействия. *Терапия*. 2020;3:39-45. Fedin AI, Torschin DV, Starich EV, et al. Oxidative stress and epilepsy: possible mechanisms of their interaction. *Therapy*. 2020;3:39-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.39-45>
7. García-Sánchez A, Miranda A, Cardona-Muñoz E. The Role of Oxidative Stress in Physiopathology and Pharmacological Treatment with Pro- and Antioxidant Properties in Chronic Diseases. *Oxidative Med Cell Longev*. 2020;2020:2082145. <https://doi.org/10.1155/2020/2082145>
8. Brand MD. The sites and topology of mitochondrial superoxide production. *Exp Gerontol*. 2010;45(7-8):466-472. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.01.003>
9. Franssen M, Nordgren M, Wang B, Apanasets O. Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: implications for human disease. *Biochim Biophys Acta — Mol Basis Dis*. 2012;1822(9):1363-1373. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.12.001>
10. Phaniendra A, Jestadi D, Periyasamy L. Free radicals: Properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Ind J Clin Biochem*. 2015;30(1):11-26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>
11. Indo P, Yen H, Nakanishi I. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;56(1):1-7. <https://doi.org/10.3164/jcbn.14-42>
12. Huchzermeyer B, Menghani E, Khardia P. Metabolic Pathway of Natural Antioxidants, Antioxidant Enzymes and ROS Providence. *Antioxidants*. 2022;11(761):1-20. <https://doi.org/10.3390/antiox11040761>
13. Yasui K, Baba A. Therapeutic potential of superoxide dismutase (SOD) for resolution of inflammation. *Inflamm Res*. 2006;55(9):359-363. <https://doi.org/10.1007/s00011-006-5195-y>
14. Monaghan P, Metcalfe N, Torres R. Oxidative stress as a mediator of life history trade-offs: mechanisms, measurements and interpretation. *Ecology Lett*. 2009;12(1):75-92. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2008.01258.x>
15. Andrew P, Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res*. 1999;43(3):521-531. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00115-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00115-7)
16. Douki T, Cadet J. Peroxynitrite mediated oxidation of purine bases of nucleosides and isolated DNA. *Free Rad Res*. 2009;24(5):369-380. <https://doi.org/10.3109/10715769609088035>
17. Ayala A, Muñoz M, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Med Cell Longevity*. 2014;2014:31. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
18. Hallwell B, Gutteridge J. *Free radicals in biology and medicine*, 3rd ed. Oxford. Oxford Science Publications; 2000.
19. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Int Aging*. 2018;13:757-772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
20. Tuncel D, Tolun F, Gokce M, et al. Oxidative stress in migraine with and without aura. *Biol Trace Elem Res*. 2008;126:92-97. <https://doi.org/10.1007/s12011-008-8193-9>
21. Shukla R, Barthwal M, Srivastava N, et al. Neutrophil-free radical generation and enzymatic antioxidants in migraine patients. *Cephalalgia*. 2004;24:37-43. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00631.x>

22. Nikolova S, Schwedt T. Magnetic resonance spectroscopy studies in migraine. *Neurobiol Pain*. 2022;12:100-102. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2022.100102>
23. Dehghan A, Saatchian E, Sobhani M, Montazerabadi A. Neurochemical metabolite alterations of the occipital lobe in migraine without aura by proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neuroradiol*. 2020;33(5):410-415. <https://doi.org/10.1177/1971400920932793>
24. Zielman R, Teeuwisse W, Bakels F, et al. Biochemical changes in the brain of hemiplegic migraine patients measured with 7 tesla 1H-MRS. *Cephalalgia*. 2014;34(12):959-967. <https://doi.org/10.1177/0333102414527016>
25. Niddam D, Lai K, Tsai S, et al. Brain metabolites in chronic migraine patients with medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2020;40(8):851-862. <https://doi.org/10.1177/0333102420908579>
26. Fuchs P, Peng Y, Boyette-Davis J, et al. The anterior cingulate cortex and pain processing. *Front Integr Neurosci*. 2014;8:1-10. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00035>
27. Tu Y, Fu, Zeng F, et al. Abnormal thalamocortical network dynamics in migraine. *Neurology*. 2019;92(23):2706-2716. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007607>
28. Wei H, Zhou X, Chen Y, et al. Impaired intrinsic functional connectivity between the thalamus and visual cortex in migraine without aura. *J Headache Pain*. 2019;20(1):34-39. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1065-1>
29. Arngrim N, Schytz H, Britze J, et al. Migraine induced by hypoxia: an MRI spectroscopy and angiography study. *Brain*. 2016;139(3):723-737. <https://doi.org/10.1093/brain/awv359>
30. El Sherif M, Reda M, Saadallah H, et al. Eye movements and imaging in vestibular migraine. *Acta Otorinolaringol*. 2020;71(1):3-8. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2018.10.001>
31. Bridge H, Stagg C, Near J, et al. Altered neurochemical coupling in the occipital cortex in migraine with visual aura. *Cephalalgia*. 2015;35(11):1025-1030. <https://doi.org/10.1177/0333102414566860>
32. Li Q, Chen C, Gong T. High-field MRS study of GABA+ in patients with migraine: response to levetiracetam treatment. *NeuroReport*. 2018;29(12):1007-1010. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001067>
33. Neri M, Frustaciand A, Barbanti P. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(10):931-937. <https://doi.org/10.1177/0333102414564888>
34. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Oxidative Med Cell Longev*. 2017;2017:6501046. <https://doi.org/10.1155/2017/6501046>
35. Aytac B, Coşkun O, Alioğlu B, et al. Decreased antioxidant status in migraine patients with brain white matter hyperintensities. *Neuro Sci*. 2014;35(12):1925-1929. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1864-8>
36. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Ann Rev Biochem*. 1989;58:79-110. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.58.070189.000455>
37. Eren Y, Dirik E, Neşelioğlu S, et al. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: Cross-sectional study. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(4):643-649. <https://doi.org/10.1007/s13760-015-0427-y>
38. Alp R, Selek S, Alp S, et al. Oxidative and antioxidative balance in patients of migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14(10):877-882.
39. Tripathi GM, Kalita J, Misra U. A study of oxidative stress in migraine with special reference to prophylactic therapy. *Int J Neurosci*. 2018;128(4):318-324. <https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1374959>
40. Sangiorgi S. Abnormal platelet mitochondrial function in patients affected by migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 1994;14:21-23. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1994.1401021.x>
41. Gross E, Lisicki M, Fischer D. The metabolic face of migraine — from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(11):627-643. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0255-4>
42. Ciancarelli I, Tozzi-Ciancarelli M, Spacca G, et al. Relationship between biofeedback and oxidative stress in patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2007;27:1136-1141. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01398.x>
43. Soodeh TM, Razeghi JS, Zeinab Ghorbani Z. An investigation of oxidant/antioxidant balance in patients with migraine: a case-control study. *BMC Neurol*. 2019;19:323-328. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1555-4>
44. Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(7):1957-1997. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3586>
45. Roos-Araujo D, Stuart S, Lea R, et al. Epigenetics and migraine; complex mitochondrial interactions contributing to disease susceptibility. *Gene*. 2014;543:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.04.001>
46. Gupta R, Pathak R, Bratia M, et al. Comparison of oxidative stress among migraineurs, tension-type headache subjects, and a control group. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12(3):67-172. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.56316>
47. Shimomura T, Kowa H, Nakano T, et al. Platelet superoxide dismutase in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*. 1994;14:215-218. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1994.014003215.x>
48. Bolayir E, Celik K, Kugu N, et al. Intraerythrocyte antioxidant enzyme activities in migraine and tension-type headaches. *J Chin Med Assoc*. 2004;67(6):263-267.
49. Çokal B, Aytac B, Durak Z. Serum oxidant and antioxidant status of patients with chronic tension-type headache: possible effects of medical treatment. *Neuro Sci*. 2015;36(10):1771-1775. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2240-z>
50. Романенко А.В., Мурзо В.В., Поповская К.А. и др. Роль кальцитонин-генродственного пептида в патофизиологии мигрени. *Российский журнал боли*. 2024;22(2):56-67. Romanenko AV, Murzo VV, Popovskaya KA, et al. Calcitonin gene-related peptide in pathophysiology of migraine. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(2):56-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20242202156>
51. Iannone L, De Logu F, Geppetti P, et al. The role of TRP ion channels in migraine and headache. *Neurosci Lett*. 2022;768:136380. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136380>
52. Fila M, Przysto L, Derwich M, et al. The TRPA1 Ion Channel Mediates Oxidative Stress-Related Migraine Pathogenesis. *Molecules*. 2024;29(14):3385. <https://doi.org/10.3390/molecules29143385>
53. Marone I, De Logu F, Nassini R, et al. TRPA1/NOX in the soma of trigeminal ganglion neurons mediates migraine-related pain of glyceryl trinitrate in mice. *Brain*. 2018;141:2312-2328. <https://doi.org/10.1093/brain/aww177>
54. Gutowska I, Baranowska-Bosiacka I, Barczak E, et al. The Use of Antioxidants in the Treatment of Migraine. *Antioxidants*. 2020;9(2):2-17. <https://doi.org/10.3390/antiox9020116>
55. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
56. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12-2):87-93. Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12-2):87-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
57. Медведева Л.А., Авакян Г.А., Загоруйко О.И. и др. Возможности повышения эффективности лечения различных типов головных болей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(5):77-79. Medvedeva LA, Avakyan GA, Zagoruilko OI, et al. The additional possibilities to increase the efficacy in the treatment of different types of headaches. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(5):77-79. (In Russ.).

Поступила 09.09.2024

Received 09.09.2024

Принята к печати 16.09.2024

Accepted 16.09.2024