

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ МИГРЕНИ

Борукаева И.Х., Хагурова Д.Х., Шхагумов К.Ю., Абазова З.Х.

*ФГБОУ ФО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова»,
Нальчик, e-mail: irborukaeva@yandex.ru*

Мигрень является одним из наиболее распространенных и социально значимых неврологических расстройств, сопровождающихся приступами интенсивной головной боли и нарушением качества жизни пациентов. Традиционно патогенез мигрени связывался с сосудистыми и нейрональными механизмами, однако в последние годы все большее внимание уделяется роли хронического неспецифического воспаления и иммунных реакций. Целью настоящего обзора стало выявление ключевых воспалительных процессов, вовлеченных в развитие и хронизацию мигренозных атак, а также определение перспективных направлений терапии, направленной на модуляцию этих механизмов. Анализ проведен на основе изучения 95 научных источников из открытых баз данных (PubMed, Scopus, eLibrary.Ru, Google Scholar) за период с 2011 по 2025 г., из которых 35 отобраны. В качестве критериев отбора использовались высокий методологический уровень публикаций и актуальность рассматриваемых данных. Особое внимание уделено нейрогенному воспалению, возникающему в результате активации тройничного нерва и выделения медиаторов (кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции Р), а также роли микроглии, астроцитов и системных провоспалительных цитокинов в формировании центральной сенситизации. Рассматриваются воспалительные маркеры как потенциальные диагностические и прогностические инструменты. Кроме того, в обзоре представлены современные и перспективные подходы к терапии мигрени, включая использование антител к кальцитонин-ген-связанному пептиду, нестероидных противовоспалительных препаратов, а также возможные направления таргетной терапии с применением ингибиторов инфламмосомы. Полученные данные подтверждают значимость иммуновоспалительных механизмов в патогенезе мигрени и подчеркивают целесообразность разработки патогенетически обоснованных методов лечения, ориентированных на подавление хронического воспаления.

Ключевые слова: мигрень, хроническое неспецифическое воспаление, нейровоспаление, воспалительные маркеры, современные методы лечения мигрени.

THE ROLE OF CHRONIC NON-SPECIFIC INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF MIGRAINE

Borukaeva I.Kh., Khagurova D.Kh., Shkhagumov K.Yu., Abazova Z.Kh.

Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov, Nalchik, e-mail: irborukaeva@yandex.ru

Migraine is one of the most common and socially significant neurological disorders, characterized by episodes of intense headache and impaired quality of life. Traditionally, the pathogenesis of migraine has been associated with vascular and neuronal mechanisms; however, in recent years, increasing attention has been paid to the role of chronic nonspecific inflammation and immune responses. The aim of this review is to identify the key inflammatory processes involved in the development and chronification of migraine attacks, as well as to determine promising therapeutic directions aimed at modulating these mechanisms. The analysis was based on a review of 95 scientific sources from open-access databases (PubMed, Scopus, eLibrary.Ru, Google Scholar) covering the period from 2011 to 2025, of which 35 were selected. The selection criteria included high methodological quality and relevance of the data discussed. Special attention is given to neurogenic inflammation resulting from activation of the trigeminal nerve and the release of mediators (calcitonin gene-related peptide and substance P), as well as the role of microglia, astrocytes, and systemic pro-inflammatory cytokines in the formation of central sensitization. Inflammatory markers are considered as potential diagnostic and prognostic tools. In addition, the review presents current and prospective approaches to migraine therapy, including the use of antibodies to calcitonin gene-related peptide, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and possible avenues for targeted therapy using inflammasome inhibitors. The data obtained confirm the significance of immunoinflammatory mechanisms in the pathogenesis of migraine and emphasize the importance of developing pathogenetically justified treatment methods aimed at suppressing chronic inflammation.

Keywords: migraine, chronic nonspecific inflammation, neuroinflammation, inflammatory markers, modern methods of migraine treatment.

Введение

Мигрень – это неврологическое расстройство, при котором все больше данных указывают на важную роль хронического, неспецифического воспаления в патогенезе заболевания [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Традиционно мигрень рассматривалась как первично сосудистое или нейрогенное явление, однако современные исследования показывают, что иммунные и воспалительные процессы также вовлечены в запуск и поддержание мигренозных приступов. Понятие «нейрогенное воспаление» описывает каскад реакций, при котором активация тройничного нерва приводит к выбросу нейропептидов – например, кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP) и субстанции P, вызывая расширение менингеальных сосудов, повышение проницаемости сосудистой стенки и дегрануляцию тучных клеток в оболочках мозга [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Эти процессы сопровождаются высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов, формируя локальное неспецифическое воспаление в тригеминоваскулярной системе [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. В совокупности хроническое неспецифическое воспаление может снижать порог возбудимости нервной системы и повышать склонность к мигренозным атакам.

Цель обзора – проанализировать роль хронического неспецифического воспаления в патогенезе мигрени и выявить новые перспективы терапии мигрени на основе публикаций.

Материалы и методы исследования

Проведен поиск и анализ 95 научных источников в базах данных Pubmed, eLibrary.Ru, Scopus, Google scholar, находящихся в свободном доступе в Яндексе и Google с 2011 по 2025 г. с использованием таких поисковых запросов, как «патогенез мигрени», «роль хронического неспецифического воспаления при мигрени», «новые методы лечения мигрени», из которых 35 отобраны. Критерием отбора публикаций являлся их высокий методологический уровень; тезисы, резюме и дублирующая информация были исключены из анализа.

Механизмы воспаления при мигрени и связь с нервной системой

Нейрогенное воспаление и тригеминоваскулярная система. Активация чувствительных окончаний тройничного нерва в оболочках мозга приводит к локальному высвобождению медиаторов, запускающих воспаление. Кальцитонин-ген-родственный пептид CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) и другие нейропептиды, выделяющиеся из тройничных нервных волокон, вызывают вазодилатацию церебральных артерий, экстравазацию плазмы и привлекают иммунные клетки [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. В результате в твердой мозговой оболочке формируется набор провоспалительных веществ (гистамин, простагландины, цитокины и др.), который раздражает менингеальные ноцицепторы и генерирует болевые импульсы. Одним из ключевых процессов является

активация тучных клеток и макрофагов твердой оболочки, что усиливает воспалительную реакцию. Например, показано, что корковая деполяризация (cortical spreading depression, модель ауры) способна активировать иммунные клетки мозговых оболочек и стимулировать выработку ряда цитокинов **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. В экспериментах на животных индуцированная CSD (Cortical Spreading Depression) приводила к активации воспалительного инфламмасомного каскада: открытие паннексин-1 каналов, активация каспазы-1 и выброс негистонового хромосомного цитокинового белка HMGB1 (High-Mobility Group Box Chromosomal Protein 1), что в итоге вызывало высвобождение IL-1 β и других цитокинов в нервной ткани **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. Таким образом, нейрональные события мигрени (например, аура или активация тройничного нерва) тесно связаны с запуском неспецифического хронического воспаления в ЦНС.

Роль микроглии и астроцитов. Хроническая ноцицептивная стимуляция при частых мигренях может приводить к активации нейроглии – микроглии и астроциты в центральной нервной системе реагируют на повторяющиеся воспалительные сигналы. Исследования показывают, что повторное раздражение менингеальных рецепторов (например, введение воспалительных медиаторов в твердую мозговую оболочку у моделей мигрени) приводит к выраженной активации микроглии/астроцитов и высвобождению цитокинов IL-1 β и IL-18 через путь TLR4–NF- κ B **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. Астро- и микроглиоз, вызванный постоянными воспалительными стимулами, способен поддерживать состояние повышенной возбудимости болевых путей (центральная сенситизация), что клинически проявляется учащением и хронизацией мигренозных болей. Кроме того, провоспалительные цитокины (такие как TNF- α , IL-1 β , IL-17) могут напрямую модулировать активность нейронов: повышать экспрессию рецепторов боли, ионных каналов и тем самым усиливать передачу болевых сигналов **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. Таким образом, воспаление служит связующим звеном между периферической активацией тройничного нерва и длительными изменениями в ЦНС при мигрени.

Системное вялотекущее воспаление. У пациентов с мигренью обнаруживаются признаки хронического системного воспаления даже вне острых приступов. Наблюдается умеренное повышение уровней циркулирующих провоспалительных маркеров по сравнению со здоровыми: например, в межприступный период у пациентов с мигренью выявляют повышенные уровни TNF- α и IL-6 в плазме крови при отсутствии изменений IL-1 β **[Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. Это указывает на наличие фонового провоспалительного статуса, который может предрасполагать к развитию приступов. Считается, что такой «неспецифический» воспалительный фон (возможно, обусловленный генетическими факторами, сопутствующим ожирением, стрессом и др.)

потенцирует нейровоспалительные механизмы мигрени. В крупном когортном исследовании было показано, что лица с признаками системного воспаления (например, с повышенным С-реактивным белком) имеют более высокий риск частых головных болей [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Иными словами, системное и нейрогенное воспаление взаимно усугубляют друг друга, способствуя как инициированию мигренозного приступа, так и его поддержанию за счет длительной сенситизации нервных структур [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Воспалительные маркеры при мигрени (IL-1 β , TNF- α , CRP и др.). Ведется активный поиск биомаркеров воспаления, которые отражали бы активность мигрени и тяжесть ее течения. Ключевыми кандидатами являются провоспалительные цитокины и острофазовые белки, уровень которых может быть повышен у пациентов с мигренью. Ниже рассмотрены данные о некоторых из таких маркеров и их связь с частотой и тяжестью мигренозных приступов.

Интерлейкин-1 β (IL-1 β) – главный провоспалительный цитокин врожденного иммунитета, вызывающий лихорадку и боль. Его роль при мигрени подтверждается исследованиями на животных, а также исследованиями с участием людей. В экспериментах вспышка корковой деполяризации вызывала активацию инфламмосомы NLRP3 и выброс IL-1 β в спинномозговую жидкость [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. У пациентов непосредственное измерение крови, оттекающей от головы (яремный кровоток) во время приступа, выявило ранний резкий подъем уровня IL-1 β в начале мигрени. Хотя в периферической крови изменения IL-1 β при мигрени менее последовательны (многие исследования межприступно не находят существенной разницы с контролем) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**], локальный всплеск IL-1 β в центральной циркуляции во время атаки свидетельствует о его роли в запуске боли. IL-1 β способен усиливать генерацию боли, способствуя высвобождению CGRP и других медиаторов воспаления. Интересно, что по некоторым данным уровень IL-1 β в слюне может отличать мигрень от других типов головной боли [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**], что делает его потенциальным диагностическим маркером.

Фактор некроза опухоли α (TNF- α) – еще один ключевой цитокин, участвующий в системном воспалении. У больных мигренью (особенно при хронизации) часто обнаруживают повышенный уровень TNF- α . В межприступный период концентрация TNF- α у больных мигренью выше, чем у здоровых лиц [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. В клиническом исследовании показано, что у пациентов с хронической мигренью уровень TNF- α в сыворотке значительно превышает таковой у пациентов с эпизодической формой и у здоровых, и коррелирует с частотой приступов [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. В

частности, число дней с головной болью в месяц положительно связано с уровнем TNF- α (коэффициент корреляции $r \approx 0,58$) [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. TNF- α может усиливать боль, вызывая высвобождение других цитокинов и повышая чувствительность рецепторов боли. Повышенный фоновый уровень TNF- α рассматривается как фактор, поддерживающий состояние готовности к мигренозному приступу.

Интерлейкин-6 (IL-6) выполняет двоякую роль – это провоспалительный цитокин и главный стимулятор синтеза С-реактивного белка в печени. При мигрени IL-6 является одним из наиболее последовательно повышенных цитокинов. В многочисленных работах отмечено увеличение IL-6 как во время приступа (особенно в яремной крови) [Ошибка! Источник ссылки не найден.], так и между приступами у пациентов по сравнению со здоровыми [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. В упомянутом исследовании с разделением на формы мигрени уровень IL-6 был значительно выше при хронической мигрени, чем при эпизодической, и показывал наибольшую корреляцию с частотой головных болей ($r \approx 0,53$) [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Рост IL-6 во время атаки, как правило, следует за начальными пиками IL-1 β [Ошибка! Источник ссылки не найден.], что согласуется с последовательностью воспалительного каскада. Повышенный IL-6 может способствовать усилению боли и нейровоспаления, а также лежит в основе сопутствующего мигрени системного воспалительного фона (через продукцию CRP).

С-реактивный белок (CRP) является классическим маркером системного воспаления. Небольшое повышение уровня высокочувствительного CRP (hs-CRP) часто наблюдается у пациентов с мигренью и особенно при частых приступах. Крупное популяционное исследование в Норвегии (HUNT) показало, что повышенный CRP (> 3 мг/л) ассоциирован с наличием мигрени (относительный шанс $\sim 1,14$) и особенно характерен для пациентов с мигренью с аурой [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Более того, у лиц с очень частыми головными болями (≥ 15 дней в месяц, что соответствует хронической мигрени) вероятность обнаружить высокий CRP значительно выше (OR $\sim 1,6$ для мигрени по сравнению с нормой) [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Эти данные указывают, что хроническое системное воспаление связано с большей склонностью к мигрени и ее утяжелению. Хотя сам CRP не вызывает боль, он является индикатором активированных провоспалительных путей (например, IL-6), которые могут влиять на сосудистый тонус и систему гемостаза, что частично объясняет связь мигрени с сердечно-сосудистыми рисками. Интересно, что некоторые исследования указывают, что снижение CRP (например, за счет здорового образа жизни) может сопровождаться уменьшением частоты мигрени [Ошибка! Источник ссылки не найден., 26].

Совокупность данных по маркерам подтверждает, что у пациентов с мигренью, особенно при хроническом течении, наблюдается состояние умеренного системного воспаления, отражаемое повышением цитокинов (IL-6, TNF- α и др.) и CRP. Кроме того, чем выше уровни этих провоспалительных медиаторов, тем более частыми и тяжелыми могут быть приступы [27]. Это не только подчеркивает участие иммунной системы в патогенезе мигрени, но и предлагает новые направления для терапии, нацеленной на модуляцию воспалительного ответа.

Терапевтические мишени и подходы для модуляции воспаления

Понимание участия воспаления в мигрени открывает возможности для новых методов лечения, направленных на иммунные и воспалительные процессы. Существующие и перспективные подходы можно разделить на фармакологические (лекарственные) и немедикаментозные, направленные на снижение хронического воспаления или прерывание нейрогенного воспалительного каскада.

Фармакологические стратегии

Блокада CGRP. Одним из крупнейших прорывов в терапии мигрени стало появление моноклональных антител к CGRP или его рецептору. Эти препараты (эренумаб, галканезумаб, фреманезумаб и др.) показали высокую эффективность в профилактике как эпизодической, так и хронической мигрени, снижая частоту приступов примерно на 50 % у значительной доли пациентов [28]. Успех терапии анти-CGRP косвенно подтверждает роль нейрогенного воспаления, ведь CGRP – ключевой медиатор тригеминоvascularного воспаления. Блокируя его действие, удается прервать порочный круг вазодилатации, асептического воспаления и болевой импульсации. Интересно, что иммунные клетки твердых мозговых оболочек имеют рецепторы к CGRP и активно реагируют на него [29]. Таким образом, анти-CGRP терапия может действовать не только на нервные окончания, но и снижать активацию иммунных клеток в мягкой оболочке головного мозга, уменьшая выброс цитокинов и других воспалительных факторов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП (ибупрофен, напроксен и др.) давно используются для купирования мигренозной боли. Их эффективность при мигрени частично обусловлена противовоспалительным действием – ингибированием синтеза простагландинов и уменьшением нейрогенного воспаления в тригеминоvascularной системе [30]. При регулярных частых мигренях злоупотребление НПВП не рекомендуется (риск лекарственно-индуцированной головной боли), однако они остаются важным компонентом лечения острых приступов. Кортикостероиды, несмотря на мощное противовоспалительное действие, как ни удивительно, не продемонстрировали значимой эффективности в лечении острого мигренозного приступа и его профилактике на короткий

срок. Это может указывать на особенность воспалительного каскада при мигрени, отличающегося от типичного системного воспаления, либо на проблемы со своевременностью применения стероидов при приступе. В отдельных случаях при статусной мигрени или мигрени, ассоциированной с воспалительными системными заболеваниями, короткий курс стероидов может использоваться, но, в общем, они не являются стандартом терапии мигрени.

Цитокин-модулирующая терапия. В качестве перспективных мишеней рассматриваются конкретные провоспалительные цитокины и связанные с ними рецепторы. Теоретически блокада IL-1 β или TNF- α могла бы снизить нейровоспаление и болевую сенситизацию при мигрени. В экспериментальных моделях ингибирование пути интерлейкина-1 (например, с помощью антагонистов рецептора IL-1) уменьшало нейрогенное воспаление и повреждение нейронов [31, 32]. Однако в клинической практике специфические анти-IL-1 или анти-TNF препараты для лечения мигрени пока не применяются, главным образом из-за отсутствия больших исследований и потенциальных побочных эффектов иммуносупрессии. Тем не менее наличие повышенных уровней этих цитокинов при тяжелой мигрени указывает на возможность использования подобных агентов в резистентных случаях в будущем.

Еще одной мишенью является интерлейкин-6: гипотетически блокада IL-6 или его рецептора (как применяют при некоторых ревматических болезнях) могла бы снизить продукцию CRP и смягчить воспалительный фон, но клинических данных по этому поводу пока недостаточно.

Таргетирование инфламмасомы и P2X7-рецепторов. Новый интересный подход – вмешательство в самый источник провоспалительного каскада. Ранее упоминалось, что при мигрени активируется инфламмасома NLRP3, приводящая к высвобождению IL-1 β и IL-18. Ключевым триггером инфламмасомы в нейронах и микроглии является пуриnergический P2X7-рецептор, активируемый внеклеточным АТФ. В моделях мигрени показано, что экспрессия P2X7 повышается в тройничном комплексе, способствует распространению корковой деполяризации и развитию боли [33]. Поэтому селективные антагонисты P2X7-рецепторов рассматриваются как потенциальные противомигренозные средства. Предполагается, что их применение позволит блокировать активацию инфламмасомы и тем самым предотвратить высвобождение IL-1 β /IL-18 и последующую нейровоспалительную цепочку [34, 35]. Хотя такие препараты еще находятся на стадии исследований, они представляют обещающую стратегию, направленную непосредственно на иммунные механизмы мигрени.

Заключение

Современные научные данные убеждают, что хроническое неспецифическое воспаление играет значительную роль в патогенезе мигрени. Провоспалительные механизмы – от локального нейрогенного воспаления в тригеминоvascularной системе до системного повышения цитокинов – участвуют в запуске мигренозных приступов, модулируют их тяжесть и способствуют хронизации боли. Маркеры воспаления (IL-1 β , TNF- α , IL-6, CRP и др.) повышены у пациентов с мигренью, и их уровни коррелируют с частотой и длительностью головных болей. Воспалительные медиаторы взаимодействуют с неврологическими процессами: например, цитокины усиливают ноцицепцию и сенсибилизируют нейрональные сети, а нейрональные активности (такие как CSD) запускают высвобождение цитокинов. Это двунаправленное взаимодействие формирует основу мигрени как нейроиммунного расстройства.

Понимание воспалительной составляющей мигрени открывает новые перспективы для лечения. Уже внедрены методы, косвенно воздействующие на воспаление (блокада CGRP, применение НПВП), а на горизонте – таргетные вмешательства в цитокиновые пути и инфламмосомы. Новые клинические исследования, вероятно, предоставят более четкие ответы на вопрос, насколько эффективна модуляция воспалительного ответа для предотвращения и лечения мигрени, и помогут оптимизировать комбинированный подход, учитывающий как неврологические, так и иммунологические аспекты этого сложного заболевания.

Список литературы

1. Edvinsson L., Haanes K.A., Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? // *Nat. Rev. Neurol.* 2019. Vol. 15. P. 483–490. DOI: 10.1038/s41582-019-0216-y.
2. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine // *Semin. Immunopathol.* 2018. Vol. 40, Is. 3. P. 301–314. DOI: 10.1007/s00281-018-0676-y.
3. Ashina M., Hansen J.M., Do T.P., Melo-Carrillo A., Burstein R., Moskowitz M.A. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting // *Lancet Neurol.* 2019. Vol. 18, Is. 8. P. 795–804. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30185-1.
4. Pensato U., Cevoli S., Pierangeli G., Cortelli P. The evolutionary meaning of migraine // *Cephalalgia.* 2023. Vol. 43, Is. 12. P. 3331024231209303. DOI: 10.1177/03331024231209303.
5. Liu X., Yang W., Zhu C., et al. Toll-like receptors and their role in neuropathic pain and migraine // *Mol Brain.* 2022. Vol. 15, Is. 1. P. 73. DOI: 10.1186/s13041-022-00960-5.
6. Borończyk M., Zduńska A., Węgrzynek-Gallina J. et al. Migraine and stroke: correlation, coexistence, dependence – a modern perspective // *J Headache Pain.* 2025. Vol. 26, Is. 1. P. 39. DOI: 10.1186/s10194-025-01973-w.

7. Gong Q., Lin Y., Lu Z., Xiao Z. Microglia-Astrocyte Cross Talk through IL-18/IL-18R Signaling Modulates Migraine-like Behavior in Experimental Models of Migraine // *Neuroscience*. 2020. Vol. 451. P. 207–215. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.10.019.
8. Chen H., Tang X., Li J., et al. IL-17 crosses the blood-brain barrier to trigger neuroinflammation: A novel mechanism in nitroglycerin-induced chronic migraine // *J. Headache Pain*. 2022. Vol. 23, Is. 1. P. 1. DOI: 10.1186/s10194-021-01374-9.
9. Volobueva M.N., Suleymanova E.M., Smirnova M.P., Bolshakov A., Vinogradova L.V. A Single Episode of Cortical Spreading Depolarization Increases mRNA Levels of Proinflammatory Cytokines, Calcitonin Gene-Related Peptide and Pannexin-1 Channels in the Cerebral Cortex // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. Vol. 24, Is. 1. P. 85. DOI: 10.3390/ijms24010085.
10. He W., Long T., Pan Q., et al. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β release and contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced migraine model // *J. Neuroinflamm*. 2019. Vol. 16, Is. 1. P. 78. DOI: 10.1186/s12974-019-1459-7.
11. Kursun O., Yemisci M., van den Maagdenberg A., Karatas H. Migraine and neuroinflammation: The inflammasome perspective // *J. Headache Pain*. 2021. Vol. 22, Is. 1. P. 55. DOI: 10.1186/s10194-021-01271-1.
12. Kitamura E., Imai N. Molecular and Cellular Neurobiology of Spreading Depolarization/Depression and Migraine: A Narrative Review // *Int J Mol Sci*. 2024. Vol. 25, Is. 20. P. 11163. DOI: 10.3390/ijms252011163.
13. Yamanaka G., Hayashi K., Morishita N., et al. Experimental and Clinical Investigation of Cytokines in Migraine: A Narrative Review // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, Is. 9. P. 8343. DOI: 10.3390/ijms24098343.
14. Wang Y., Shan Z., Zhang L., et al. P2X7R/NLRP3 signaling pathway-mediated pyroptosis and neuroinflammation contributed to cognitive impairment in a mouse model of migraine // *J. Headache Pain*. 2022. Vol. 23, Is. 1. P. 75. DOI: 10.1186/s10194-022-01442-8.
15. Song Y., Zhao S., Peng P., et al. Neuron-glia crosstalk and inflammatory mediators in migraine pathophysiology // *Neuroscience*. 2024. Vol. 560. P. 381–396. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2024.10.006.
16. Zhang X.C., Kainz V., Burstein R., Levy D. Tumor necrosis factor- α induces sensitization of meningeal nociceptors mediated via local COX and p38 MAP kinase actions // *Pain*. 2011. Vol. 152, Is. 1. P. 140–149. DOI: 10.1016/j.pain.2010.10.002.
17. Yamanaka G., Suzuki S., Morishita N., et al. Role of Neuroinflammation and Blood-Brain Barrier Permeability on Migraine // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, Is. 16. P. 8929. DOI: 10.3390/ijms22168929.

18. Karaaslan Z., Özçelik P., Ulukan Ç., et al. Plasma levels of inflammatory mediators in vestibular migraine // *Int J Neurosci.* 2020. Vol. 130, Is. 4. P. 330–335. DOI: 10.1080/00207454.2019.1681994.
19. Avona A., Price T.J., Dussor G. Interleukin-6 induces spatially dependent whole-body hypersensitivity in rats: Implications for extracephalic hypersensitivity in migraine // *J. Headache Pain.* 2021. Vol. 22, Is. 1. P. 70. DOI: 10.1186/s10194-021-01286-8.
20. Thuraiaiyah J., Erritzøe-Jervild M., Al-Khazali H.M., Schytz H.W., Younis S. The role of cytokines in migraine: A systematic review // *Cephalalgia.* 2022. Vol. 42, Is. 14. P. 1565–1588. DOI: 10.1177/03331024221118924.
21. Yücel M., Kotan D., Gurol Çiftçi G., Çiftçi I.H., Cıkriklar H.I. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016. Vol. 20, Is. 5. P. 930–936.
22. Bougea A., Spantideas N., Galanis P., et al. Salivary inflammatory markers in tension type headache and migraine: The SalHead cohort study // *Neurol. Sci.* 2020. Vol. 41, Is. 4. P. 877–884. DOI: 10.1007/s10072-019-04151-4.
23. Monaghan N.P., Shah S., Keith B.A., et al. Proinflammatory Cytokine Profiles in Menière's Disease and Vestibular Migraine // *Otol Neurotol.* 2025. Vol. 46, Is. 1. P. 88–95. DOI: 10.1097/MAO.00000000000004372.
24. An N., Zhang Y., Xie J., et al. Study on the involvement of microglial S100A8 in neuroinflammation and microglia activation during migraine attacks // *Mol Cell Neurosci.* 2024. Vol. 130. P. 103957. DOI: 10.1016/j.mcn.2024.103957.
25. Irby M.B., Bond D.S., Lipton R.B., et al. Aerobic Exercise for Reducing Migraine Burden: Mechanisms, Markers, and Models of Change Processes // *Headache.* 2016. Vol. 56, Is. 2. P. 357–369. DOI: 10.1111/head.12738.
26. Головачева В.А., Парфенов В.А. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической ежедневной головной боли // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2019. Т. 13 (3). С. 63–70. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.
27. Nagaraj K., Wei D.Y., Puledra F., et al. Comparison and predictors of chronic migraine vs. new daily persistent headache presenting with a chronic migraine phenotype // *Headache.* 2022. Vol. 62, Is. 7. P. 828–838. DOI: 10.1111/head.14362.
28. Russo A.F., Hay D.L. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond // *Physiol Rev.* 2023. Vol. 103, Is. 2. P. 1565–1644. DOI: 10.1152/physrev.00059.2021.
29. Wattiez A.S., Sowers L.P., Russo A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting // *Expert Opin Ther Targets.* 2020. Vol. 24, Is. 2. P. 91–100. DOI: 10.1080/14728222.2020.1724285.

30. Burch R. Acute Treatment of Migraine // Continuum (Minneapolis Minn). 2024. Vol. 30, Is. 2. P. 344–363. DOI: 10.1212/CON.0000000000001402.
31. Mínguez-Olaondo A., López-Bravo A., Quintas S., et al. Nueva era terapéutica para el ataque de migraña con los recientemente aprobados anticuerpos monoclonales, ditans y gepantes [New therapeutic era for migraine attacks with recently approved monoclonal antibodies, ditans and gepants] // Rev Neurol. 2024. Vol. 78, Is. 2. P. 47–57. Spanish. DOI: 10.33588/rn.7802.2023176.
32. Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р., Парфенов В.А., Екушева Е.В., Азимова Ю.Э., Латышева Н.В., Наприенко М.В., Скоробогатых К.В., Сергеев А.В., Головачева В.А., Лебедева Е.Р., Артеменко А.Р., Курушина О.В., Корешкина М.И., Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Рачин А.П., Исагулян Э.Д., Данилов А.Б., Гехт А.Б. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. Т. 12 (4). С. 4–14. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14.
33. Wang Y., Shan Z., Zhang L., et al. P2X7R/NLRP3 signaling pathway-mediated pyroptosis and neuroinflammation contributed to cognitive impairment in a mouse model of migraine // J. Headache Pain. 2022. Vol. 23, Is. 1. P. 75. DOI: 10.1186/s10194-022-01442-8.
34. Nie L., Ma D., Quinn J.P., Wang M. Src family kinases activity is required for transmitting purinergic P2X7 receptor signaling in cortical spreading depression and neuroinflammation // J. Headache Pain. 2021. Vol. 22, Is. 1. P. 146. DOI: 10.1186/s10194-021-01359-8.
35. Парфенов В.А. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. М: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 296 с. DOI: 10.33029/9704-7632-1-CPTN-2023-1-296.