

УДК 612.82+612.884

РОЛЬ ПЕПТИДА, АКТИВИРУЮЩЕГО АДЕНИЛАТЦИКЛАЗУ ГИПОФИЗА И ВАЗОАКТИВНОГО ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ПЕПТИДА В ПАТОГЕНЕЗЕ МИГРЕНИ

© 2022 г. А. Ю. Соколов^{1, 2, *}, А. В. Осипчук¹, Я. Б. Скиба^{1, 3}, А. В. Амелин⁴

¹Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУН “Институт физиологии им. И.П. Павлова” Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

³НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴Кафедра неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 26.06.2021 г.

После доработки 06.07.2021 г.

Принята к публикации 07.07.2021 г.

В статье представлен обзор экспериментально-клинических данных, свидетельствующих об участии пептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза (РАСАР) и вазоактивного интестинального пептида (VIP) в механизмах формирования первичных головных болей, в частности, мигрени. Приведены сведения о вовлечении указанных медиаторов и их рецепторов в регуляцию тонуса краиниальных сосудов и ноцицепции, в том числе в тригемино-вазкулярной системе. Обсуждаются перспективы использования фармакологических средств, блокирующих РАСАР-ергическую медиацию, в качестве потенциальных антицефалгических препаратов.

Ключевые слова: головная боль, мигрень, тройничный нерв, пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (РАСАР), вазоактивный интестинальный пептид (VIP)

DOI: 10.31857/S1027813322010125

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГБ – головная боль

ГБН – головная боль напряжения

КГБ – кластерная головная боль

МКАТ – моноклональные антитела

РНК – рибонуклеиновая кислота

СЯТН – спинальное ядро тройничного нерва

ТГ – тройничный ганглий

ТМО – твердая мозговая оболочка

MrgB₃-рецептор (mas-related G-protein coupled receptor member B3) – подтип орфанного метаболитного рецептора, связанного с протоонкогеном MAS1

РАСАР (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) – пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза

TRPA1 – канал транзитного рецепторного потенциала подсемейства А типа 1

VIP (vasoactive intestinal peptide) – вазоактивный интестинальный пептид

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень представляет собой хроническое заболевание, проявляющееся приступами головной боли (ГБ) различной частоты и интенсивности, преимущественно пульсирующего характера, односторонней локализации и, как правило, сопровождающейся различными сенсорными и вегетативными нарушениями. Наряду с ГБ напряжения (ГБН) и группой тригеминальных автономных цефалгий, включающей кластерную ГБ (КГБ), мигрень относится к т. наз. первичным ГБ, которые не имеют определенной этиологии и диагностируются на основании характерной клинической картины [1].

Согласно классической теории, мигрень рассматривается как нейро-сосудистое расстройство, в основе патогенеза которого лежит нарушение взаимодействия между артериями и венами головы, тройничным нервом и структурами ЦНС, анатомически связанными в функционально единую тригемино-вазкулярную систему (ТВС). Мигреноз-

* Адресат для корреспонденции: 197022 Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com.

ная атака возникает как следствие активации ТВС, происходящей спонтанно или под действием различных экзо- и/или эндогенных факторов [2, 3] в условиях врожденного или приобретенного дефицита нисходящих антиноцицептивных влияний и приводящей к развитию краниальной вазодилатации и, вероятно, асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек и перивазальных тканей за счет антидромного высвобождения из периферических окончаний тригеминальных афферентов различных vasoактивных веществ, например, кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP), субстанции P, монооксида азота (NO) и т.д. В этих условиях происходит ортодромная стимуляция периваскулярных A- δ и C-волокон нейронов тройничного ганглия (ТГ), которые передают ноцицептивную информацию от внечерепных, мозговых и менингеальных сосудов в спинальное ядро тройничного нерва (СЯТН), где осуществляется ее первичная обработка и дальнейшая трансмиссия в вышележащие структуры ЦНС. Аксоны клеток СЯТН формируют восходящие связи с различными субкортикальными областями мозга, включая таламус, который служит последней релейной инстанцией в передаче болевого сигнала соматосенсорным зонам коры [4–6]. Нейрососудистые нарушения в совокупности с увеличением ноцицептивного трафика сопровождаются развитием периферической и центральной сенситизации нейрональных звеньев тригемино-таламо-кортикального пути, что клинически будет проявляться характерным болевым синдромом, кожной аллодинией, фото-/фоно-/осмофобией и, нередко, тошнотой и рвотой [7–11]. Стоит отметить, что “тригемино-васкулярная” теория патогенеза мигрени постоянно подвергается существенным корректировкам в свете новых клинических и экспериментальных наблюдений.

В нейрохимических механизмах формирования мигрени принимает участие множество медиаторных систем и модулирование их работы с помощью различных фармакологических средств, например, агонистов 5-НТ1-рецепторов, ГАМК-миметиков или бета-адреноблокаторов, оказывает более или менее заметный терапевтический эффект у лиц с этим заболеванием [12–16]. Не менее 20 лет в фокусе стойкого интереса ученых находится пептид, родственник генту кальцитонина (CGRP), который на сегодняшний день небезосновательно рассматривается как ключевая “промигренозная” молекула [17]. Выявление важного значения CGRP в патогенезе мигрени позволило создать принципиально новые классы препаратов со специфическим антимигренозным действием — моноклональные антитела (МКАТ) к CGRP или его рецептору, использующиеся в профилактическом лечении [18], и низкомолекулярные блокаторы рецепторов CGRP, так называемые “гепанты”, при-

меняемые для купирования атаки ГБ, хотя их превентивный потенциал также изучается [19, 20].

Однако вовлеченность пептидергической медиации в патофизиологию мигрени не ограничивается участием одного CGRP: за последнее десятилетие прогрессивно увеличивается число экспериментально-клинических доказательств схожей роли пептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза (PACAP) и, в меньшей мере, vasoактивного интестинального пептида (VIP).

РАСАР И VIP: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Выделенный из гипоталамуса овцы в конце 80-х гг. прошлого века, PACAP получил свое название из-за способности стимулировать аденилатциклазу в культуре клеток переднего гипофиза крысы [21, 22]. Существует две формы пептида (состоящие из 27 или 38 аминокислотных остатков), равные по биологической активности и имеющие функциональное и структурное сходство с VIP, впервые изолированным из кишки свиньи и описанным Mutt & Said в 1974 г. [23, 24].

Физиологические эффекты VIP и PACAP опосредуются тремя рецепторами: VPAC1, VPAC2 и PAC1, причем чувствительность последнего к PACAP в сотни раз выше, чем к VIP, а аффинитет обоих пептидов к VPAC-рецепторам примерно одинаковый, в связи с чем PAC1-рецептор нередко рассматривается как специфичный для PACAP. Все рецепторы являются метаботропными и сопряженными с Gs-протеином, стимулирующим аденилатциклазу, хотя PAC1-рецептор также ассоциирован с Gq/G11-белком, повышающим активность фосфолипазы C [22, 25–28]. Обе формы PACAP и VIP обнаружены в различных тканях и являются медиаторами с широким спектром биологических функций, к числу которых можно отнести регуляцию циркадианных ритмов, термогенеза, стрессорного ответа, репродукции и клеточной пролиферации, контроль сократимости гладкой мускулатуры и тканевой перфузии, а также модулирование работы иммунной и нервной систем, включая ноцицептивную трансмиссию. Оба пептида выступают в качестве парасимпатических котрансмиттеров, усиливая вегетативные эффекты ацетилхолина. VIP и PACAP в совокупности со своими VPAC/PAC1-рецепторами нередко рассматриваются как единая пара-/ауто-/эндокринная лиганд-рецепторная система, вовлеченная в патогенез различных заболеваний, в частности, ряда аутоиммунных патологий, системных и органных воспалительных процессов, психических расстройств, нейродегенеративных состояний и новообразований [15, 24, 29–35].

НЕКОТОРЫЕ ФАКТЫ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ О ВОВЛЕЧЕНИИ РАСАР И VIP В ПАТОГЕНЕЗ ЦЕФАЛГИЙ

Иммуногистохимические исследования. Результаты иммуногистохимических исследований на животных подтверждают экспрессию RASAP и/или его рецепторов в анатомических структурах, релятивных развитию цефалгий, в частности, СЯТН, стволовых ядрах, крылонебном, ушном и тройничном ганглиях, таламусе и гипоталамусе, коре, а также в краниальных артериях. В нейронах малого размера ТГ и ряде образований ЦНС RASAP может быть колокализован с CGRP [24–26, 30, 36, 37].

Лабораторная и инструментальная диагностика. У пациентов с эпизодической мигренью содержание RASAP-38 в венозной крови в межприступный период существенно ниже, чем у здоровых лиц, а во время атаки заболевания оно значимо повышается и нормализуется на фоне успешного применения 5HT_{1b/1d}-агониста суматриптана — специфического антимигренозного препарата abortивного типа действия [38, 39]. Стоит отметить, что суматриптан не изменял уровни RASAP и VIP в интра- и экстрацеребральной циркуляции у здоровых волонтеров [40]. Аналогичные изменения концентрации RASAP-38, т.е. ее повышение при обострении и снижение при затихании заболевания, наблюдались и при эпизодической КГБ [41]. С помощью диффузионной тензорной МРТ у 26 пациентов с мигренью (с аурой и без) была обнаружена корреляция между наличием микроструктурных изменений в белом веществе головного мозга и низким межприступным плазменным уровнем RASAP-38 [42].

У пациентов с хронической мигренью в межприступный период плазменные уровни RASAP и VIP были выше, чем у лиц с эпизодической формой этой ГБ и у здоровых субъектов; авторы расценили RASAP как своего рода биомаркер хронизации мигрени [43]. Эти результаты противоречат более ранним данным, согласно которым содержание RASAP в венозной крови пациентов с хронической, равно как и эпизодической, мигренью вне обострения ниже по сравнению с аналогичным показателем здоровых лиц. В этом же исследовании было показано, что у страдающих ГБН в период между приступами концентрация этого пептида не отличается от таковой в контрольной группе [44]. Годом позже Cernuda-Mogollón et al. вообще не обнаружили различий в содержании RASAP в сыворотке здоровых женщин и пациенток с эпизодической и хронической мигренью вне атаки ГБ, в то время как уровень VIP оказался существенно выше в цефалгической группе по сравнению с контрольной когортой [45]. Авторы рассматривают VIP как маркер парасимпатической активации при хронической мигрени, хотя в более раннем исследовании схожего дизайна делают вывод, что уровень VIP не позволяет однозначно дифференцировать хрониче-

скую форму ГБ от эпизодической [46]. Интересно, что у детей и подростков возраста 6–18 лет с диагнозом “мигрень без ауры” плазменные уровни RASAP-38 и VIP как во время цефалгических атак, так и между ними оказались значимо выше, чем у здоровых молодых людей [47].

Показано, что, в отличие от содержания RASAP, уровень VIP в венозной крови возрастает в момент мигренозного приступа только у пациентов с заметными вегетативными проявлениями [48], более того, у лиц с хронической мигренью установлена позитивная корреляция между концентрацией VIP и выраженностью автономных парасимпатических симптомов [49]. В то же время при обострениях КГБ плазменный уровень этого пептида повышается всегда, параллельно с ростом содержания RASAP [48]. Действительно, высвобождение VIP имеет большое значение в генезе вегетативных “лицевых” симптомов (лакримация, ринорея, сужении зрачка и т.д.), характерных прежде всего для приступов тригеминальной автономных цефалгий, при которых наиболее ярко проявляются признаки тригемино-парасимпатической активации [50]. Биохимическими маркерами этих заболеваний, свидетельствующими о сочетанном вовлечении чувствительных и парасимпатических нервов, являются CGRP и VIP, высокие плазменные уровни которых нормализуются после успешного купирования атаки ГБ [51]. Схожие биохимические сдвиги наблюдались и у пациентов с атипичной, замаскированной под ассоциированную с риносинуситом ГБ, мигренью, повышенная концентрация VIP и CGRP в слюне которых уменьшалась параллельно с облегчением боли после приема суматриптана [52]. У пациентов с хронической мигренью вероятность клинического ответа на терапию ботулиническим токсином типа А имела прямо пропорциональную зависимость от степени повышения CGRP и, в меньшей степени, VIP в венозной крови в межприступный период [53].

Моделирование цефалгий на животных. У кошек одновременное высвобождение CGRP и RASAP в кровь яремной вены провоцировалось электростимуляцией твердой мозговой оболочки (ТМО) [39]. У крыс накопление RASAP в СЯТН индуцировалось внутрибрюшинным введением нитроглицерина, являющимся классическим триггером активации ТВС [54], или электрическим раздражением ТГ; последнее также сопровождалось повышением плазменной концентрации нейропептида [38]. У крыс введение в вибрисную подушку полного адьюванта Фрейнда сопровождалось повышением концентрации CGRP и предшественника RASAP (preproRASAP) в СЯТН с параллельным развитием фациальной механической аллодинии, причем наблюдавшееся спустя 72 ч после инъекции максимальное снижение порогов чувствительности совпадало во времени с пиковыми значениями уровней нейропептидов [55].

Повторяющаяся в течение 21 дня химическая дуральная стимуляция смесью провоспалительных веществ у крыс сопровождалась снижением содержания PACAP-38 в плазме и ТГ параллельно с увеличением экспрессии мРНК и компонентов PAC1 — рецептора в ТГ, но не в СЯТН, при этом экспрессия VPAC1- и VPAC2-рецепторов не изменялась [56]. Однако в более позднем исследовании на бодрствующих крысах хроническая (до 7 дней) электростимуляция ТМО приводила к усилению экспрессии CGRP, PACAP и PAC1-рецепторов в ТГ и СЯТН [57]. Несколько противоречивые итоги двух последних работ, авторы которых пытались методически сымитировать у животных состояние хронической мигрени, вполне сопоставимы с описанными выше неоднородными результатами оценки плазменного уровня PACAP у лиц с этим заболеванием.

PACAP и VIP как провокаторы приступа ГБ. Внутривенная инфузия PACAP-38 сопровождалась появлением ГБ как у здоровых субъектов, так и у лиц с мигренью [58, 59], причем у большинства последних мигренеподобная ГБ была заметно отсроченной [24, 26], что напоминает аналогичный эффект нитроглицерина [54] и CGRP [60]. Введение PACAP приводило к существенному увеличению плазменных концентраций VIP, пролактина и тиреотропина, но не фактора некроза опухоли альфа и CGRP [61]. В отличие от действия CGRP, назначение PACAP вызывало почти у половины пациентов с мигренью появление характерной продромальной симптоматики [62]. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03881644>) внутривенное введение суматриптана непосредственно после инфузии PACAP-38 предотвращало возникновение ГБ у пациентов с мигренью без ауры [63]. В настоящее время PACAP-38 рассматривается наряду с нитроглицерином и CGRP как валидный фармакологический триггер мигренозной атаки и используется при проведении провокационных тестов у лиц с этим заболеванием [64]. Результаты недавних исследований демонстрируют возможность применения для этой цели и PACAP-27, введение которого сопровождалось появлением ГБ как у здоровых людей, так и у пациентов с мигренью [65, 66]. Стоит отметить, что обе формы PACAP проникают через гемато-энцефалический барьер, однако есть сведения, что после прохождения через базальную мембрану эндотелия пептид подвергается либо быстрой деградации, либо эффлюксу из нервной ткани обратно в кровь, в связи с чем высказывается осторожное предположение, что его цефалгический эффект едва ли реализуется посредством центральных механизмов [67].

По данным разных авторов, назначение VIP либо не провоцировало развитие приступа ГБ [58, 68], либо вызывало у здоровых субъектов появление слабой кратковременной боли [69], либо способствовало появлению мигренеподобной ГБ у

менее 20% исследуемых пациентов с мигренью [59]. Не исключено, что скромная по сравнению с PACAP способность VIP провоцировать ГБ связана с методологией проводимых исследований и/или его фармакокинетическими особенностями, например, периодом полужизни в плазме, который в разы меньше такового PACAP [26]. Во всяком случае, в более свежей работе продолжительное (2 ч) введение VIP вызывало у здоровых испытуемых симптом парасимпатической активации (слезотечение), а также ГБ в раннем (1 ч) и позднем (4–12 ч) постинфузионных периодах [70].

ВЛИЯНИЕ PACAP И VIP НА ТОНУС КРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

VIP и PACAP вызывают эндотелий-независимую краниальную вазодилатацию, при этом данные об опосредующих этот процесс рецепторах противоречивы [64]. Так, в опытах на крысах с использованием метода прижизненной микроскопии было показано, что оба пептида вызывают расширение средней менингеальной артерии, причем, несмотря на экспрессию в этом сосуде матричной РНК всех трех подтипов рецепторов, только VPAC1-антагонист PG97-269, но не блокаторы VPAC2- или PAC1-рецепторов, отменяет их действие [71]. Позже в исследовании *ex vivo* вызванная PACAP релаксация указанного сосуда отменялась PAC1-антагонистом PACAP(6–38) [72]. В еще более позднем исследовании индуцированная внутривенным назначением PACAP и VIP кратковременная менингеальная вазодилатация носила VPAC2-зависимый характер, а PAC1-антагонист подавлял нейрогенную дуральную вазодилатацию, спровоцированную чрезкостной электростимуляцией ТМО [73].

У крыс PACAP вызывает дегрануляцию дуральных тучных клеток и его расслабляющий эффект на стенку интракраниальных сосудов может быть частично опосредован высвобождающимися из этих клеток вазоактивными веществами [26, 74]. Во всяком случае, у животных с истощенными мастоцитами, равно как и на фоне предварительного назначения антигистаминных препаратов, расширение средней менингеальной артерии в ответ на PACAP-38 было значимо менее выражено, чем у интактных особей [75]. Стоит отметить, что в опытах *in vitro* дегранулирующая способность была существенно выше у PACAP-38 в сравнении с PACAP-27 и VIP [76, 77]. Кроме того, PAC1-антагонист PACAP(6–38) столь же интенсивно как и сам PACAP-38 вызывал дегрануляцию менингеальных тучных клеток, причем эффект обоих пептидов реализовался не через VPAC-/PAC1-рецепторы, а при посредничестве орфанных MrgB₃-рецепторов [77]. Интересно, что из всех нейропептидов, вовлеченных в патофизиологию мигрени, только PACAP содержится в мастоцитах человека и может высвобождаться из них посредством классического IgE-опосредованного механизма

активации [78]. Впрочем, N1-блокатор клемастин не предотвращал развитие ГБ у пациентов с мигренью после инфузии РАСАР-38 и не влиял на содержание в крови триптазы и фактора некроза опухоли альфа; авторы делают вывод о маловероятной роли гистамина, равно как и самого процесса дегрануляции мастоцитов, в возникновении РАСАР-индуцированной цефалгии [79].

Внутривенное введение VIP или РАСАР-38 как здоровым добровольцам, так и пациентам с мигренью сопровождалось уменьшением объемной скорости кровотока по средней мозговой артерии и/или расширением поверхностной височной артерии [58, 68–70], причем последний эффект в случае применения РАСАР был суматриптан-обратимым [63]. Интересно, что у субъектов с розацеа инфузия РАСАР-38 сопровождалась не только увеличением диаметра поверхностной височной артерии, но и заметной гиперемией и отеком кожи лица, что также устранялось внутривенным введением суматриптана [80]. По данным МР-ангиографии у женщин с мигренью оба пептида расширяли экстра-, но не интракраниальные артерии, при этом РАСАР-38-вызванная вазодилатация длилась заметно дольше [59]. Кроме того, у здоровых волонтеров РАСАР-38 незначительно снижал регионарный кровоток в различных участках мозга [81] и вызывал расширение средней менингеальной, но не средней мозговой артерий [82], в то время как РАСАР-27 провоцировал расширение средней менингеальной, поверхностной височной и наружной сонной и сужение средней мозговой и внутренней сонной артерий [65]. Уместно отметить, что нейропротективное действие РАСАР при церебральной ишемии, показанное в исследованиях на животных, едва ли реализуется посредством усиления кровотока в очаге поражения, а скорее связано с антиапоптотическим и противовоспалительным эффектами пептида [83].

Анализируя представленные выше данные можно заметить, что VIP всегда индуцирует заметную дилатацию краниальных артерий, но, по сравнению с РАСАР, вызывает ГБ реже и гораздо меньшей интенсивности и продолжительности, хотя есть и исключения, о чем уже говорилось ранее [70]. Тем не менее, это наблюдение подтверждает представление о том, что расширение мозговых сосудов едва ли является первопричиной и определяющим фактором возникновения приступа мигрени [10].

ВЛИЯНИЕ РАСАР И VIP НА НОЦИЦЕПЦИЮ

Общие представления. Имеющиеся сведения о роли этих пептидов и их рецепторов в ноцицепции крайне противоречивы [25], что может частично объясняться различиями в условиях проведения исследований. У здоровых волонтеров внутрикожная инъекция РАСАР-38 и VIP сопровождалась появлением умеренной боли и заметной вазомоторной реакцией в области введения [84].

Вместе с тем в опытах на животных было показано, что влияние РАСАР на болевую трансмиссию зависит от механизма ноцицептивной активации и способа назначения пептида. У крыс на модели острой соматической боли РАСАР-38 при локальном введении проявлял антиаллодиническое и антигипералгетическое действия и подавлял ноцицептивное поведение в обеих фазах формалинового теста. У мышей при подкожной инъекции пептид демонстрировал анальгетические свойства на модели висцеральной воспалительной боли, но был неэффективен при нейропатической механической гипералгезии, а при местном назначении вызывал периферическую сенситизацию. Вся обозначенная активность РАСАР предупреждалась предварительным введением VPAC1/VPAC2-антагонистов, но не PAC1-блокаторов [85]. При этом PAC1-дефицитные мыши демонстрировали 75% уменьшение реакции во вторую фазу формалинового теста, что подтверждает вовлечение РАСАР и PAC1-рецепторов в медиацию ноцицептивных ответов при хронических воспалительных состояниях [86]. Действительно, интратекальное назначение блокатора этих рецепторов РАСАР(6–38) сопровождалось подавлением термальной гипералгезии и механической аллодинии, связанных с воспалительной и нейропатической болями [87]. По сравнению с дикими особями, РАСАР-дефицитные мыши демонстрировали менее выраженные реакции в обеих фазах формалинового теста и на модели острой висцеральной ноцицепции, у них не развивалась механическая гипералгезия при перевязке седалищного нерва или локальном введении в лапу резинифератоксина, хотя появлялась термальная аллодиния [88]. При интратекальном введении у мышей РАСАР демонстрировал двойственное влияние на ноцицепцию – анальгезию непосредственно после инъекции (увеличение латентности в тесте отдергивания хвоста) и последующую длительную (до 60 мин) гипералгезию, заключающуюся в развитии болевого поведения [89].

Что касается VIP, то на модели воспалительной боли было показано, что он может сенситизировать периферические окончания афферентных нейронов [90]. Аналогично влиянию РАСАР, интратекальное введение VIP вызывало двухфазный эффект – первоначальная антиноцицепция сменялась гипералгезией [91]. Аппликация VIP в миндалевидное тело сопровождалась угнетением рефлекса отдергивания хвоста; в качестве объяснения этому высказывалось предположение о возможном участии VIP в активации нисходящей антиноцицептивной системы [92].

Ноцицептивная трансмиссия в системе тройничного нерва. РАСАР рассматривается как важный медиатор активации и сенситизации ТВС. У нокаутированных по гену РАСАР мышей – в отличие от диких особей – нитроглицерин вызывал существенно менее выраженные фотофобию, увеличение менингеального кровотока и усиление

ние экспрессии *c-fos* белков в ТГ и СЯТН [93]. Как и CGRP [94], PACAP вызывает у мышей непереносимость света [95], что служит индикатором развития сенситизации нейронов ретино-таламо-кортикального пути — процесса, участвующего в генезе ассоциированной с мигренью светобоязни [96].

В опытах на крысах PACAP-38, но не VIP, спустя 3 ч после внутривенного введения вызывал стойкое усиление фоновой активности нейронов СЯТН и их реакций на экстра- и интракраниальную стимуляцию, а интрацеребровентрикулярная микроинъекция PAC1- и VPAC1-антагонистов подавляла А-дельта ответы указанных клеток на электро-раздражение ТМО [73]. В экспериментах *ex vivo* PACAP-38, но не VIP, индуцировал высвобождение CGRP в СЯТН, но не в ТГ, причем без посредничества классических VPAC/PAC1-рецепторов [97]. В свою очередь, у крыс после удаления левого верхнего шейного симпатического ганглия увеличение количества дуральных мастоцитов и повышение *c-fos*-экспрессии в ипсилатеральном СЯТН нивелировалось 5-дневным назначением VIP, что с очень широких позиций можно трактовать как потенциальный антицефалгический эффект [98].

У мышей PACAP, но не VIP, при подкожной инъекции в периорбитальную область вызывал локальную дозозависимую механическую аллодинию, отменяемую местным или системным назначением PAC1-блокаторов, что говорит о вовлечении PACAP в механизм развития периферической сенситизации тройничных афферентов [99].

Действительно, в культуре нейронов ТГ мышей и крыс после назначения PACAP, VIP и селективного PAC1-агониста максацилана определялось повышение концентрации внутриклеточного кальция, впрочем, такие же изменения происходили и на фоне применения блокаторов VPAC-/PAC1-рецепторов PACAP(6–38), VIP(6–28) и M65. Авторы делают предположение, что парадоксальный одинаковый эффект фармакодинамически противоположных субстанций может опосредоваться некими неизвестными рецепторами или сигнальными путями [100]. Стоит заметить, что выше уже говорилось о равном потенциале PACAP и PACAP(6–38) в отношении дегрануляции мастоцитов и роли в этом процессе MrgB₃-рецепторов [77], равно как и о неучастии VPAC/PAC1-рецепторов в обеспечении стимулированного PACAP высвобождения CGRP в СЯТН [97]; все эти данные говорят в пользу существования альтернативных схем PACAP-ергической трансмиссии.

Внутривенное назначение крысам МКАТ к PAC1-рецептору грызунов Ab181 сопровождалось снижением частоты вызванных дуральной электростимуляцией спайков нейронов СЯТН без нарушения их спонтанной активности, при этом угнетающий эффект был сопоставим с таковым суматриптана. Иммуногистохимический анализ показал наличие участков связывания Ab181 в

тройничном и крылонебном ганглиях, но не в СЯТН, верхнем слюноотделительном ядре, таламусе и гипоталамусе, что говорит скорее о периферическом действии данного препарата [48] и напоминает фармакодинамику МКАТ к CGRP [101, 102]. В пользу этого предположения свидетельствуют результаты исследования *ex vivo*, в котором на полусферах голов крыс было показано, что вызванное капсаицином или ионами калия высвобождение PACAP происходит исключительно в пределах ТГ, более того, в отличие от CGRP, PACAP не выделяется из менингеальных окончаний С-волокон тройничного нерва [103].

АНТИ-РАСАР ПРЕПАРАТЫ КАК НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ТЕРАПИИ ЦЕФАЛГИЙ

Накопленные на сегодняшний день сведения позволяют рассматривать PACAP в качестве важного игрока в патофизиологии первичных цефалгий, способствующего их развитию. Исходя из этого, представляется целесообразным разработка фармакологических средств, блокирующих сам пептид или его рецепторы [26, 32, 36], тем более, что результаты доклинических исследований МКАТ к PAC1-рецептору (Ab181) или PACAP (ALD1910) выглядят весьма оптимистично. Как уже обсуждалось в предыдущем разделе, Ab181 угнетал ответы клеток СЯТН на электростимуляцию ТМО [48]. В свою очередь, ALD1910 *in vitro* ингибировал PACAP-индуцированное накопление цАМФ в клеточных линиях нейробластомы человека и феохромоцитомы крысы, а *in vivo* подавлял вызванные TRPA1-агонистом умбеллулоном повышение температуры кожи морды (рассматривалось авторами как суррогат нейрогенной вазодилатации) и лакримацию у крыс [104].

Однако, результаты фазы 2а рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности AMG 301 — человеческого МКАТ к PAC1-рецептору — в качестве средства профилактики эпизодической и хронической мигрени (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03238781>) оказались негативными. Количество дней с мигренью в месяц на фоне подкожного введения AMG 301 (210 мг каждый месяц или 420 мг каждые 2 нед.) в конце 12-недельного курса снизилось не существенно как в двух основных группах, так и в контрольной когорте; по вторичным исходам также не было выявлено межгрупповых различий [105]. Авторы и их коллеги пытаются объяснить отсутствие эффекта различными причинами, включая недостаточную концентрацию препарата для достижения полной PAC1-блокады, шунтирование действия PACAP через VPAC-рецепторы, а также отсутствие стратификации участников исследования по наличию симптомов парасимпатической активности — при выраженности последних у AMG 301 теоретически было бы больше шансов проявить эффективность [32, 48].

По состоянию на июнь 2021 г. результаты фазы I рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования безопасности, переносимости и фармакокинетики ALD1910 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04197349>) не опубликованы.

Тем не менее, несмотря на неудовлетворительные результаты первого клинического испытания, работа в направлении создания и изучения фармакологических средств, модулирующих медиацию PACAP, может привести к появлению принципиально новых препаратов для лечения цефалгий, а также некоторых неврологических, психических и метаболических заболеваний [106].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Участие PACAP и его рецепторов в процессах формирования мигрени не вызывает сомнений, а их потенциал в качестве фармакологических мишеней антицефалгических препаратов бесспорно высок [24–26, 30, 32, 36, 104–106]. Вместе с тем, тотальное подавление PACAP-ергической медиации может привести к крайне нежелательным последствиям, поскольку некоторые из эффектов PACAP являются критически важными для поддержания нормальных физиологических функций [31, 33–35]. Разнообразие опосредуемых PACAP биологических реакций, а также выявление его VPAC/PAC1-независимых сигнальных путей, предопределяют необходимость более детального изучения этого пептида, в том числе в контексте его вовлечения в патогенез цефалгий. С теоретической точки зрения избирательное модулирование трансмиссии PACAP в пределах ТВС поможет эффективно и безопасно контролировать мигрень. Что касается VIP, то на сегодняшний день его роль в механизмах развития ГБ остается дискутабельной.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Headache Classification Committee of the International Headache Society // *Cephalalgia*. 2018. V. 38. P. 1–211.
- Lambert G.A., Zagami A.S. // *Headache*. 2009. V. 49. P. 253–275.
- Kesserwani H. // *Cureus*. 2021. V. 13. e14243.
- Nosedá R., Burstein R. // *Pain*. 2013. V. 154. P. 44–53.
- Ashina M., Hansen J.M., Do T.P., Melo-Carrillo A., Burstein R., Moskowitz M.A. // *Lancet Neurol*. 2019. V. 18. P. 795–804.
- Haanes K.A., Edvinsson L. // *CNS Drugs*. 2019. V. 33. P. 525–537.
- Pietrobon D., Moskowitz M.A. // *Annu. Rev. Physiol*. 2013. V. 75. P. 365–391.
- Burstein R., Nosedá R., Borsook D. // *J. Neurosci*. 2015. V. 35. P. 6619–6629.
- Akerman S., Romero-Reyes M., Holland P.R. // *Pharmacol. Ther.* 2017. V. 172. P. 151–170.
- Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M., Hoffmann J., Schankin C., Akerman S. // *Physiol. Rev*. 2017. V. 97. P. 553–622.
- Hoffmann J., Baca S.M., Akerman S. // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2019. V. 39. P. 573–594.
- Sokolov A.Y., Lyubashina O.A., Pantelev S.S. // *Neurochem. J*. 2011. V. 5. P. 92–99.
- Sokolov A.Y., Lyubashina O.A., Amelin A.V., Pantelev S.S. // *Neurochem. J*. 2014. V. 8. P. 89–102.
- Sokolov A.Y., Lyubashina O.A., Amelin A.V., Pantelev S.S. // *Neurochem. J*. 2013. V. 7. P. 256–265.
- Sokolov A.Y., Murzina A.A., Osipchuk A.V., Lyubashina O.A., Amelin A.V. // *Neurochem. J*. 2017. V. 11. P. 194–212.
- Sokolov A.Y., Popova N.S., Povarenkov A.S., Amelin A.V. // *Neurochem. J*. 2018. V. 12. P. 324–336.
- Iyengar S., Johnson K.W., Ossipov M.H., Aurora S.K. // *Headache*. 2019. V. 59. P. 659–681.
- Wang X., Chen Y., Song J., You C. // *Front. Pharmacol*. 2021. V. 12. P. 649143.
- Moreno-Ajona D., Pérez-Rodríguez A., Goadsby P.J. // *Curr. Opin. Neurol*. 2020. V. 33. P. 309–315.
- Ha D.K., Kim M.J., Han N., Kwak J.H., Baek I.H. // *Clin. Drug Investig.* 2021. V. 41. P. 119–132.
- Miyata A., Arimura A., Dahl R.R., Minamino N., Uehara A., Jiang L., Culler M.D., Coy D.H. // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1989. V. 164. P. 567–574.
- Hirabayashi T., Nakamachi T., Shioda S. // *J. Headache Pain*. 2018. V. 19. P. 28.
- Mutt V., Said S.I. // *Eur. J. Biochem*. 1974. V. 42. P. 581–589.
- Edvinsson L., Tajti J., Szalárdy L., Vécsei L. // *J. Headache Pain*. 2018. V. 19. P. 21.
- Sundrum T., Walker C.S. // *Br J. Pharmacol*. 2018. V. 175. P. 4109–4120.
- Rubio-Beltrán E., Correnti E., Deen M., Kamm K., Kelderman T., Papetti L., Vigneri S., Maassen Van Den Brink A., Edvinsson L.; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS) // *J. Headache Pain*. 2018. V. 19. P. 64.
- Fahrenkrug J., Goetzl E.J., Gozes I., Harmar A., Laburthe M., May V., Pisegna J.R., Said S.I., Vaudry H., Vaudry D., Waschek J.A. // *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE*. 2019. № 4. Available from: <https://doi.org/10.2218/gtopdb/F67/2019.4>
- Liao C., de Mollins M.P., Schneebeli S.T., Brewer M., Song G., Chatenet D., Braas K.M., May V., Li J. // *Curr. Top. Med. Chem*. 2019. V. 19. P. 1399–1417.
- Holland P.R., Barloese M., Fahrenkrug J. // *J. Headache Pain*. 2018. V. 19. P. 20.
- Waschek J.A., Baca S.M., Akerman S. // *J. Headache Pain*. 2018. V. 19. P. 23.
- Denes V., Geck P., Mester A., Gabriel R. // *J. Clin Med*. 2019. V. 8. P. 1488.
- Rustichelli C., Lo Castro F., Baraldi C., Ferrari A. // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 2020. V. 29. P. 1269–1275.

33. Toth D., Szabo E., Tamas A., Juhasz T., Horvath G., Fabian E., Opper B., Szabo D., Maugeri G., D'Amico A.G., D'Agata V., Vicena V., Reglodi D. // *Front. Endocrinol.* (Lausanne). 2020. V. 11. P. 377.
34. Moody T.W., Jensen R.T. // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2021. V. 28. P. 198–205.
35. Moody T.W., Jensen R.T. // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2021. V. 28. P. 206–213.
36. Vollesen A.L.H., Amin F.M., Ashina M. // *Neurotherapeutics.* 2018. V. 15. P. 371–376.
37. Warfvinge K., Edvinsson L. // *Cephalalgia.* 2020. V. 40. P. 527–542.
38. Tuka B., Helyes Z., Markovics A., Bagoly T., Szolcsányi J., Szabó N., Tóth E., Kincses Z.T., Vécsei L., Tajti J. // *Cephalalgia.* 2013. V. 33. P. 1085–1095.
39. Zagami A.S., Edvinsson L., Goadsby P.J. // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2014. V. 1. P. 1036–1040.
40. Hansen J.M., Fahrenkrug J., Petersen J., Wienecke T., Olsen K.S., Ashina M. // *Scand. J. Pain.* 2013. V. 4. P. 211–216.
41. Tuka B., Szabó N., Tóth E., Kincses Z.T., Párdutz Á., Szok D., Körtési T., Bagoly T., Helyes Z., Edvinsson L., Vécsei L., Tajti J. // *J. Headache Pain.* 2016. V. 17. P. 69.
42. Veréb D., Szabó N., Tuka B., Tajti J., Király A., Faragó P., Kocsis K., Tóth E., Kincses B., Bagoly T., Helyes Z., Vécsei L., Kincses Z.T. // *Neurology.* 2018. V. 91. E. 1166–1174.
43. Pérez-Pereda S., Toriello-Suárez M., Ocejo-Vinyals G., Guiral-Foz S., Castillo-Obeso J., Montes-Gómez S., Martínez-Nieto R.M., Iglesias F., González-Quintanilla V., Oterino A. // *Mol. Biol. Rep.* 2020. V. 47. P. 7125–7138.
44. Han X., Dong Z., Hou L., Wan D., Chen M., Tang W., Yu S. // *Clin. Chim. Acta.* 2015. V. 450. P. 151–154.
45. Cernuda-Morollón E., Riesco N., Martínez-Cambor P., Serrano-Pertierra E., García-Cabo C., Pascual J. // *Headache.* 2016. V. 56. P. 1448–1454.
46. Cernuda-Morollón E., Martínez-Cambor P., Alvarez R., Larrosa D., Ramón C., Pascual J. // *Cephalalgia.* 2015. V. 35. P. 310–316.
47. Hanci F., Kilinc Y.B., Kilinc E., Turay S., Dilek M., Kabakus N. // *Cephalalgia.* 2021. V. 41. P. 166–175.
48. Hoffmann J., Miller S., Martins-Oliveira M., Akerman S., Suprongsinchai W., Sun H., Shi L., Wang J., Zhu D., Lehto S., Liu H., Yin R., Moyer B.D., Xu C., Goadsby P.J. // *Pain.* 2020. V. 161. P. 1670–1681.
49. Riesco N., Cernuda-Morollón E., Martínez-Cambor P., Pérez-Alvarez A.I., Verano L., García-Cabo C., Serrano-Pertierra E., Pascual J. // *Cephalalgia.* 2017. V. 37. P. 823–827.
50. Wei D.Y., Goadsby P.J. // *Nat. Rev. Neurol.* 2021. V. 17. P. 308–324.
51. Edvinsson L., Uddman R. // *Brain. Res. Brain. Res. Rev.* 2005. V. 48. P. 438–456.
52. Bellamy J.L., Cady R.K., Durham P.L. // *Headache.* 2006. V. 46. P. 24–33.
53. Cernuda-Morollón E., Martínez-Cambor P., Ramón C., Larrosa D., Serrano-Pertierra E., Pascual J. // *Headache.* 2014. V. 54. P. 987–995.
54. Demartini C., Greco R., Zanaboni A.M., Sances G., De Icco R., Borsook D., Tassorelli C. // *Prog. Neurobiol.* 2019. V. 177. P. 15–32.
55. Körtési T., Tuka B., Nyári A., Vécsei L., Tajti J. // *J. Headache Pain.* 2019. V. 20. P. 43.
56. Han X., Ran Y., Su M., Liu Y., Tang W., Dong Z., Yu S. // *Mol. Pain.* 2017. V. 13. 1744806917720361.
57. Zhang Q., Han X., Wu H., Zhang M., Hu G., Dong Z., Yu S. // *Mol. Pain.* 2019. V. 15. 1744806918820452.
58. Schytz H.W., Birk S., Wienecke T., Kruuse C., Olesen J., Ashina M. // *Brain.* 2009. V. 132. P. 16–25.
59. Amin F.M., Hougaard A., Schytz H.W., Asghar M.S., Lundholm E., Parvaiz A.I., de Koning P.J., Andersen M.R., Larsson H.B., Fahrenkrug J., Olesen J., Ashina M. // *Brain.* 2014. V. 137. P. 779–794.
60. Ashina H., Schytz H.W., Ashina M. // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2019. V. 255. P. 109–120.
61. Guo S., Vollesen A.L., Hansen Y.B., Frandsen E., Andersen M.R., Amin F.M., Fahrenkrug J., Olesen J., Ashina M. // *Cephalalgia.* 2017. V. 37. P. 136–147.
62. Guo S., Vollesen A.L.H., Olesen J., Ashina M. // *Pain.* 2016. V. 157. P. 2773–2781.
63. Wienholtz N.K.F., Christensen C.E., Zhang D.G., Coskun H., Ghanizada H., Al-Karaghali M.A., Hannibal J., Egeberg A., Thyssen J.P., Ashina M. // *Cephalalgia.* 2021. V. 41. P. 731–748.
64. Ashina H., Guo S., Vollesen A.L.H., Ashina M. // *J. Headache Pain.* 2017. V. 18. P. 110.
65. Ghanizada H., Al-Karaghali M.A., Arngrim N., Ghanizada M., Larsson H.B.W., Amin F.M., Ashina M. // *Peptides.* 2019. V. 121. 170134.
66. Ghanizada H., Al-Karaghali M.A., Arngrim N., Olesen J., Ashina M. // *Cephalalgia.* 2020. V. 40. P. 57–67.
67. Amin F.M., Schytz H.W. // *J. Headache Pain.* 2018. V. 19. P. 35.
68. Rahmann A., Wienecke T., Hansen J.M., Fahrenkrug J., Olesen J., Ashina M. // *Cephalalgia.* 2008. V. 28. P. 226–236.
69. Hansen J.M., Sitarz J., Birk S., Rahmann A.M., Oturai P.S., Fahrenkrug J., Olesen J., Ashina M. // *Cephalalgia.* 2006. V. 26. P. 992–1003.
70. Pellesi L., Al-Karaghali M.A., Chaudhry B.A., Lopez C.L., Snellman J., Hannibal J., Amin F.M., Ashina M. // *Cephalalgia.* 2020. V. 40. P. 1212–1223.
71. Boni L.J., Ploug K.B., Olesen J., Jansen-Olesen I., Gupta S. // *Cephalalgia.* 2009. V. 29. P. 837–847.
72. Syed A.U., Koide M., Braas K.M., May V., Wellman G.C. // *J. Mol. Neurosci.* 2012. V. 48. P. 574–583.
73. Akerman S., Goadsby P.J. // *Sci Transl Med.* 2015. V. 7. 308ra157.
74. Jansen-Olesen I., Hougaard Pedersen S. // *J. Headache Pain.* 2018. V. 19. P. 16.
75. Bhatt D.K., Gupta S., Olesen J., Jansen-Olesen I. // *Cephalalgia.* 2014. V. 34. P. 877–886.
76. Baun M., Pedersen M.H., Olesen J., Jansen-Olesen I. // *Cephalalgia.* 2012. V. 32. P. 337–345.
77. Pedersen S.H., la Cour S.H., Calloe K., Hauser F., Olesen J., Klaerke D.A., Jansen-Olesen I. // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 114.
78. Okragly A.J., Morin S.M., DeRosa D., Martin A.P., Johnson K.W., Johnson M.P., Benschop R.J. // *Cephalalgia.* 2018. V. 38. P. 1564–1574.
79. Vollesen L.H., Guo S., Andersen M.R., Ashina M. // *Cephalalgia.* 2019. V. 39. P. 597–607.
80. Wienholtz N.K.F., Christensen C.E., Coskun H., Zhang D.G., Ghanizada H., Egeberg A., Thyssen J.P., Ashina M. // *J. Invest. Dermatol.* 2021. V. 141. P. 1687–1698.
81. Birk S., Sitarz J.T., Petersen K.A., Oturai P.S., Kruuse C., Fahrenkrug J., Olesen J. // *Regul. Pept.* 2007. V. 140. P. 185–191.

82. Amin F.M., Asghar M.S., Guo S., Hougaard A., Hansen A.E., Schytz H.W., van der Geest R.J., de Koning P.J., Larsson H.B., Olesen J., Ashina M. // *Cephalalgia*. 2012. V. 32. P. 140–149.
83. Reglodi D., Vaczy A., Rubio-Beltran E., MaassenVanDenBrink A. // *J. Headache Pain*. 2018. V. 19. P. 19.
84. Schytz H.W., Holst H., Arendt-Nielsen L., Olesen J., Ashina M. // *J. Headache Pain*. 2010. V. 11. P. 309–316.
85. Sándor K., Bölcskei K., McDougall J.J., Schuelert N., Reglodi D., Elekes K., Petho G., Pintér E., Szolcsányi J., Helyes Z. // *Pain*. 2009. V. 141. P. 143–150.
86. Jongasma H., Pettersson L.M., Zhang Yz., Reimer M.K., Kanje M., Waldenström A., Sundler F., Danielsen N. // *Neuroreport*. 2001. V. 12. P. 2215–2219.
87. Davis-Taber R., Baker S., Lehto S.G., Zhong C., Surowy C.S., Faltynek C.R., Scott V.E., Honore P. // *J. Pain*. 2008. V. 9. P. 449–456.
88. Sándor K., Kormos V., Botz B., Imreh A., Bölcskei K., Gaszner B., Markovics A., Szolcsányi J., Shintani N., Hashimoto H., Baba A., Reglodi D., Helyes Z. // *Neuropeptides*. 2010. V. 44. P. 363–371.
89. Shimizu T., Katahira M., Sugawara H., Inoue K., Miyata A. // *Regul. Pept.* 2004. V. 123. P. 117–122.
90. Schuelert N., McDougall J.J. // *Osteoarthritis Cartilage*. 2006. V. 14. P. 1155–1162.
91. Yeomans D.C., Onyüksel H., Dagar S., Ikezaki H., Lu Y., Rubinstein I. // *Peptides*. 2003. V. 24. P. 617–622.
92. Shin M.S. // *Brain Res.* 2005. V. 1040. P. 197–201.
93. Markovics A., Kormos V., Gaszner B., Lashgarara A., Szoke E., Sandor K., Szabadfi K., Tuka B., Tajti J., Szolcsányi J., Pinter E., Hashimoto H., Kun J., Reglodi D., Helyes Z. // *Neurobiol. Dis.* 2012. V. 45. P. 633–644.
94. Mason B.N., Kaiser E.A., Kuburas A., Loomis M.M., Latham J.A., Garcia-Martinez L.F., Russo A.F. // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. P. 204–216.
95. Kuburas A., Mason B.N., Hing B., Wattiez A.S., Reis A.S., Sowers L.P., Moldovan Loomis C., Garcia-Martinez L.F., Russo A.F. // *J. Neurosci.* 2021. V. 41. P. 4697–4715.
96. Burstein R., Nosedá R., Fulton A.B. // *J. Neuroophthalmol.* 2019. V. 39. P. 94–102.
97. Jansen-Olesen I., Baun M., Amrutkar D.V., Ramachandran R., Christophersen D.V., Olesen J. // *Neuropeptides*. 2014. V. 48. P. 53–64.
98. Kilinc E., Firat T., Tore F., Kiyani A., Kukner A., Tunçel N. // *J. Neurosci. Res.* 2015. V. 93. P. 644–650.
99. De Logu F., Landini L., Janal M.N., Li Puma S., De Cesaris F., Geppetti P., Nassini R. // *J. Headache Pain*. 2019. V. 20. P. 18.
100. Sággy É., Payrits M., Helyes Z., Reglodi D., Bánki E., Tóth G., Couvineau A., Szóke É. // *Neuroscience*. 2015. V. 308. P. 144–156.
101. Nosedá R., Schain A.J., Melo-Carrillo A., Tien J., Stratton J., Mai F., Strassman A.M., Burstein R. // *Cephalalgia*. 2020. V. 40. P. 229–240.
102. González-Hernández A., Marichal-Cancino B.A., García-Boll E., Villalón C.M. // *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets*. 2020. V. 19. P. 344–359.
103. Edvinsson J.C.A., Grell A.S., Warfvinge K., Sheykhzade M., Edvinsson L., Haanes K.A. // *Cephalalgia*. 2020. V. 40. P. 1296–1309.
104. Moldovan Loomis C., Dutzar B., Ojala E.W., Hendrix L., Karasek C., Scalley-Kim M., Mulligan J., Fan P., Billgren J., Rubin V., Boshaw H., Kwon G., Marzolf S., Stewart E., Jurchen D., Pederson S.M., Perrino McCulloch L., Baker B., Cady R.K., Latham J.A., Allison D., Garcia-Martinez L.F. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2019. V. 369. P. 26–36.
105. Ashina M., Doležil D., Bonner J.H., Zhou L., Klatt J., Picard H., Mikol D.D. // *Cephalalgia*. 2021. V. 41. P. 33–44.
106. Liao C., de Molliens M.P., Schneebeli S.T., Brewer M., Song G., Chatenet D., Braas K.M., May V., Li J. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2019. V. 19. P. 1399–1417.

The Role of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide and Vasoactive Intestinal Peptide in Migraine Pathogenesis

A. Y. Sokolov^{a, b}, A. V. Osipchuk^a, I. B. Skiba^{a, c}, and A. V. Amelin^d

^a Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

^b Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

^c Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

^d Department of Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

In this review, we summarize the experimental and clinical data supporting the role of the pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) and vasoactive intestinal peptide in the pathophysiology of primary headaches, including migraine. We provide evidence of the involvement of these mediators and their receptors in the nociception and vascular tone regulation, especially within the trigeminovascular system. The anticephalalgic potential of pharmacological agents blocking PACAP-ergic pathway is also discussed.

Keywords: headache, migraine, trigeminal nerve, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), vasoactive intestinal peptide (VIP)