

УДК 616.857-092

РОЛЬ МЕДИАТОРА ВОСПАЛЕНИЯ ГИСТАМИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ МИГРЕНИ

Ягафарова А.В., Замышляев Р.А.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: Alena-Yag@yandex.ru*

Мигрень – одна из самых распространенных болезней человечества. Первые признаки мигрени проявляются уже к 20ти годам и приносят большие страдания на протяжении всей жизни. Она сопровождается различными расстройствами органов зрения и слуха, имеет тесную связь с патологией иммунной системы, а именно аллергией. Роль гистамина, как медиатора воспаления, при патологических иммунных реакциях, огромная. Ученые доказали, что он способен вызывать, поддерживать и усугублять головные боли. Продукты, содержащие гистамин в больших количествах, нередко являются причиной мигрени. Существуют диеты, исключающие продукты, содержащие данный медиатор. Ученые проводят исследования, цель которых – открытие препарата для лечения, либо купирования мигренозных приступов. В настоящее время разрабатываются препараты, блокирующие гистаминовые H3-рецепторы, уменьшающие действие гистамина. Пока эти средства экспериментальны, но сделан большой шаг к открытию эффективного лечения мигрени.

Ключевые слова: гистамин, мигрень, H3-рецепторы.

THE ROLE OF MEDIATOR OF INFLAMMATION HISTAMINE IN A PATHOGENESIS OF MIGRAINE

Yagafarova A.V., Zamyshlyayev R.A.

*«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner » of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Perm, e-mail: Alena-Yag@yandex.ru*

Migraine is one of the most common diseases of humanity. The first symptoms of migraine appear as early as 20 years and bring terrible suffering throughout entire life. It is accompanied by different vision and hearing disorders, is tightly connected with immune system pathology-allergy. The role of histamine as an inflammatory mediator in immune system pathological processes is huge. Scientists have proved that histamine may cause, maintain and even increase headaches. Products that contain high amount of histamine may often be the cause of migraine. There are special diets, that exclude the mediator. Scientists carry out researches, the aim of which is to find the remedy against headache or for its prevention. Currently, drugs that block histamine H3-receptors are being developed to reduce the effect of histamine. These funds are still experimental, but a big step has been taken to discover the effective treatment of migraine.

Keywords: histamine, migraine, H3-receptors.

Мигрень является одной из наиболее частых причин цефалгии. По статистке, женщины испытывают мигренозные боли в 3 раза чаще, чем мужчины. Характерный признак мигрени-раннее возникновение. Первые симптомы обычно дают о себе знать в возрасте 20 лет. При мигрени прослеживаются генетически обусловленные нарушения в различных системах, таких как нервная, сосудистая и эндокринная.

Клинически мигрень проявляется приступами пульсирующей боли. Для такой боли характерно: односторонняя локализация, концентрация боли преимущественно в глазнично-лобно-височной области. Боль может сопровождаться фотофобией, то есть повышенной чувствительностью к яркому свету, фонофобией-чувствительностью к громкому звуку, тошнотой, иногда даже рвотой, сонливостью и слабостью после прекращения приступа.

Приступ мигрени имеет свою фазовость. Первая фаза-продром, характеризуется раз-

дражительностью и гиперактивностью, возникают трудности в фокусировании зрения, концентрации внимания. Вторая фаза- аура, является болевой фазой приступа. Происходит переход от тупой ноющей боли к пульсирующей, интенсивной и постоянной. Фаза разрешения боли и постдромальный период характеризуются слабостью, подавленностью и сонливостью [4].

Мигрень может являться проявлением воспалительного процесса в качестве аллергического отека одной половины мозга или нарушения кровообращения в ответ на пищевые аллергены, реже-лекарства [5].

У пациентов, страдающих от приступов мигрени, наблюдается высокая частота встречаемости соматических заболеваний, среди которых большая роль отведена воспалительным реакциям, клиническим проявлениям патологии иммунной системы. Основными синдромами у данных пациентов являются инфекционный и аллергический [2].

Десятилетиями проводились эксперименты, целью которых было выяснить, есть ли связь между аллергической реакцией, как формой патологии иммунного ответа и развитием головных болей, в том числе мигреней. Роль гистамина, как медиатора различных патологических иммунных реакций, изучалась и продолжает изучаться как в здоровом организме, так и при различных патологиях. На данный момент у ученых-микробиологов и инфекционистов имеются существенные доказательства того, что гистамин способен вызывать, поддерживать и даже усугублять головную боль. Гистамин может влиять на гипоталамическую активность через периферические органы, у которых отсутствует гемато-энцефалический барьер. В ходе исследований у крыс наблюдалась длительная активация ноцицепторов оболочек головного мозга, индуцированная дегрануляцией тучных клеток. Лабораторным крысам проводились подкожные инъекции N-альфа-метилгистамина, который является катаболитом гистамина с более высоким сродством к H₃ – гистаминовому рецептору. Данные инъекции и послужили причиной развития мигрени.

Гистамин в ткани мозга синтезируется нейронами серобугорных ядер гипоталамуса (TMN). Гистамин является моноамином, его обычно связывают с секрецией желудочных желез, тучными клетками и процессами, регулируемые иммунной системой, но в то же время гистамин является нейромедиатором центральной нервной системы и играет немаловажную роль во многих заболеваниях головного мозга, включая мигрень. Не секрет, что гистамин может вызывать рецидивы болей или усиливать существующую на данный момент головную боль.

Действие тучных клеток изначально рассматривалось как сосудорасширяющее, что и служило основной причиной развития мигрени, но позже выяснилось, что они играют роль в активации болевого пути, лежащего в основе головной боли. Также они способны преодолевать гемато-энцефалический барьер, особенно при наличии патологических процессов в организме.

Приступы мигрени происходят случайным образом, они имеют связь с суточными циклами. Известно, что частота приступов снижается ближе к вечеру и ночи, а также боли уменьшаются тогда, когда гормон мелатонин не накоплен в организме.

В то время, как сон «защищает» организм от атак головной боли, период пробуждения является самым уязвимым, именно тогда и возрастает число приступов мигрени.

Гистаминэргическая система представляет собой основную систему бодрствования. Во время пробуждения повышается высвобождение гистамина в префронтальной коре и гипоталамусе [6].

Мигрень, как проявление воспалительного процесса, вызванного пищевыми аллергенами, изучалось еще с 70-х годов. В 1974 году британским ученым была присвоена награда за исследование патофизиологических процессов, лежащих в основе мигренозных болей, вызванных пищевыми аллергенами. Их исследования показали, что причина возникновения болей заключается в процессе обработки пищи, содержащей амины. Амины- биологические вещества, среди которых всем известные соединения: серотонин, тирамин и гистамин, обладающие сосудосуживающим эффектом.

Серотонином богаты различные фрукты и овощи. В томатах содержится около 12 мг/кг серотонина, в шоколаде до 27 мг/кг. При частом употреблении данных продуктов в большом количестве, в организм попадает количество серотонина, способное вызвать эффекты, сравнимые с фармакологическими препаратами.

Тирамин чаще всего можно обнаружить в подвергшихся ферментации продуктах, таких, как сыр, некоторые сорта которого могут содержать до 1100 мг/кг тирамина. Помимо сыров, тирамин содержится в рыбе, например, в маринованной сельди, в которой содержание данного вещества достигает 3000 мг/кг.

Такие продукты, как рыба и сыр также содержат в своем составе гистамин, который способствует проявлению таких состояний, как нарушения сосудистых реакций различной этиологии, сопровождающихся появлением головных болей. В зависимости от сорта, в сыре содержится от 10 до 2500 мг/кг гистамина, а в рыбных консервах и вяленой рыбе- до 2000 мг/кг продукта [3].

В ходе исследования британских ученых были представлены такие амин-содержащие продукты питания, как сыр, цитрусовые, вина, содержащие тирамин, а также шоколад, в котором присутствует фенилэтиламин.

С помощью опроса было выявлено, что из 2000 людей, жаловавшихся на мигренозные боли, более 3/4 всех опрошенных употребляли минимум один аминокислотосодержащий продукт из списка за 24 часа до начала приступа. Особенностью усвоения аминов является то, что они усваиваются гораздо быстрее при наличии жира в пищевом продукте. Именно по этой причине при склон-

ности к мигреням специалисты рекомендуют ограничить в своем рационе питания такие продукты, как шоколад, жирный сыр, молочные продукты и жареную пищу, провоцирующие приступы головной боли [8].

В 1970-х годах проводилось изучение метаболизма гистамина путем оценки самого медиатора и его катаболитов в моче и крови у пациентов с мигренозными головными болями. Ученые пришли к выводу, что незначительное повышение метаболизма было обнаружено у людей с кластерными и мигренозными головными болями. Выделение гистамина с мочой во время приступов головной боли снижалось [6].

В числе фармакологических препаратов с неспецифическим механизмом действия для купирования приступов мигрени используют анальгетики, такие как парацетамол или кодеин, препараты комбинированного действия (саридон, солпадеин), а также НПВП-нестероидные противовоспалительные препараты, такие как ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин, диклофенак [1]. Ученые проводят исследования по открытию препаратов для избирательного ингибирования гистаминовых H3 рецепторов. H3-рецепторы в основном находятся в головном мозге и являются ингибирующими авторецепторами, расположенными на гистаминэргических нервных окончаниях, которые модулируют высвобождение гистамина. Примеры селективных H3-антигистаминных препаратов включают: Ципроксифан, Клобенпропит, Клозапин, Тиоперамид. Эти экспериментальные средства еще не имеют определенного клинического применения, хотя ряд препаратов в настоящее время проходит испытания на людях [7].

Для профилактики мигрени было предложено активировать высокочувствительные ингибирующие H3 рецепторы низкими дозами подкожного гистамина. Однако его

использование ограничено неудобным режимом лечения и возможным риском обратной реакции.

Теоретически лиганд H3R может иметь профилактические свойства против мигрени, но открытие эффективного антигистаминэргического лечения еще пока впереди. Неполное понимание начальной фазы приступа мигренозных головных болей является основным камнем преткновения для развития противомигренозных профилактических препаратов. Необходимо более глубокое понимание хронобиологии мигрени, отношения со сном и пробуждением. Доклинические исследования, направленные на изучение того, как гипоталамус может взаимодействовать с мозгом для модуляции таламических и мозговых стволовых структур, участвующих в мигрени, являются, вероятно, первым ключом к этиологии, а котором немаловажная роль отведена гистамину [6].

Список литературы

1. Амелин А.В. Современная терапия приступов мигрени. СПб., 2005. С. 30–48
2. Карпова М.И., Шамуров Ю.С., Василенко А.Ф., Маркова В.В. Головная боль: клиника, диагностика, лечение: учебн.-метод.пособие. Челябинск, 2008. – 52 с.
3. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость, терминология, классификация, проблемы диагностики и терапии / ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», ФАРМАРУС ПРИНТ: М., 2005. – 48 с.
4. Садохва К.А. Мигрень: классификация, диагностика, лечение // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье, 2015. N5(17). С.15-28.
5. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В.Черешнева, Е.И. Самоделькин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. Пермь:Перм. гос.ун-т., 2011. – 267 с.
6. Alstadhaug Karl B.Histamine in Migraine and Brain// Wiley Periodicals, Volume 54, Issue 2. 2014. PP. 246–259.
7. Panula P., Chazot P.L., Cowart M. International Union of Basic and Clinical Pharmacology, XCVIII. Histamine Receptors. *Pharmacological Reviews*. 2015. 67 (3): 601–55.
8. Rees T., Watson D., Lipscombe S., Speight H., Cousins P., Hardman G., Dowson A. A Prospective Audit of Food Intolerance Among Migraine Patients in Primary Care Clinical Practice, 2005. Vol 2, N1. P. 11-14.