
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ
И ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИОННЫХ ПОДХОДОВ ТЕРАПИИ МИГРЕНИ

© 2025 г. А. А. Кочнева¹, Е. В. Герасимова¹, Д. Р. Еникеев^{1,2}, С. П. Коновалова¹,

Ю. И. Сысоев^{2,3}, А. В. Калусев^{1,3}, П. Е. Мусиенко^{1,4,5,*}

¹Научный центр генетики и наук о жизни, направление “Нейробиология”,
Научно-технологический университет “Сириус”, Федеральная территория Сириус, Россия

²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

³Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Life Improvement by Future Technologies Center “LIFT”, Москва, Россия

⁵Центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия

*E-mail: musienko.pe@talantiuspeh.ru

Поступила в редакцию 09.08.2024 г.

После доработки 30.10.2024 г.

Принята к публикации 18.11.2024 г.

Мигрень с ее высокой распространенностью, сложным патогенезом, включающим изменения со стороны нервной, иммунной, сердечно-сосудистой систем, и с ограниченной эффективностью медикаментозного лечения представляет собой одну из актуальных проблем современной медицины. Требуется поиск новых фармакологических мишеней и разработка фармакологических препаратов. С конца XX в. исследования показали возможное участие дофаминергической системы мозга в патогенезе мигрени. Мигренозные боли часто сочетаются с предварительной зевотой и сонливостью, сопровождаются тошнотой и рвотой, постдромальной сонливостью, эйфорией и полиурией, что может быть связано с дофаминергической активностью. Изучение дофаминергических механизмов развития мигрени может лечь в основу создания новых линий лекарств для терапии цефалгий.

Одной из проблем в современной клинической практике является подбор терапии для лечения и профилактики мигрени. Чрезмерное неконтролируемое использование обезболивающих препаратов при болевых приступах увеличивает риск перехода эпизодической мигрени в хроническую форму. В связи с этим в последнее время большое внимание уделяется изучению немедикаментозных методов лечения, среди которых особое место занимает нейромодуляция. Электрическая стимуляция шейного отдела спинного мозга показала высокую эффективность при хронической мигрени в клинике, однако механизмы клинических эффектов не определены.

В настоящем обзоре описаны современные представления о роли дофамина в развитии мигрени, рассмотрена новая экспериментальная модель для изучения механизмов ее развития – животные с дофаминергической дисрегуляцией, с нокаутом переносчика дофамина (DAT-KO), описаны возможные механизмы, предпосылки и опыт использования спинальной электростимуляции для лечения мигрени.

Ключевые слова: мигрень, дофамин, распространяющаяся корковая депрессия, экспериментальные модели мигрени, спинальная электростимуляция

АКТУАЛЬНОСТЬ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ МИГРЕНИ

Мигрень – хроническое заболевание, характеризующееся комплексом симптомов, включающих одностороннюю пульсирующую и продолжительную головную боль, часто сопровождающуюся тошнотой или рвотой, а также повышенной реакцией на световые или звуковые раздражители [1]. Согласно международной оценке *Global Burden of Disease* (2015), мигрень признана третьим наиболее распространенным заболеванием и седьмой по величине причиной инвалидности в мире [2]. Из шести форм клинической мигрени, безусловно, преобладающими являются мигрень без ауры (около 70% случаев) и мигрень с аурой (около 30%). Мигрень с ее сложным патогенезом, включающим изменения со стороны нервной, иммунной и сердечно-сосудистой систем, и с ограниченной эффективностью медикаментозного лечения представляет собой одну из актуальнейших проблем современной медицины.

Мигрень является комплексным неврологическим расстройством, механизмы которого активно изучаются. Обширные исследования генетических основ патогенеза мигрени, анализ частоты однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism) у пациентов с мигренью выявил более 38 локусов, ассоциированных с мигренью без ауры, за исключением хорошо изученной семейной гемиплегической мигрени, которая является моногенным заболеванием. Однако отмечают, что изучение данных локусов не подходит для скрининга риска развития мигрени в клинике [3].

На данный момент общепринятой считается комбинированная нейроваскулярная теория, согласно которой причиной односторонних головных болей является совместное нарушение системы внутричерепного кровообращения и реакций тройничного нерва (рис. 1). Пульсирующая головная боль, проявляющаяся во время мигрени, – результат активации тригеминоваскулярного пути, сопряженного с выбросом вазоактивных соединений. Его анатомия и физиология объясняют паттерны боли, которые наблюдаются при мигрени [4]. Аfferентные А-d- и С-волокна менингеальных ветвей, иннервирующих сосуды головного мозга и оболочек, передают ноцицептивную информацию через ветви тройничного нерва (преимущественно через глазную ветвь) в каудальное ядро тройничного нерва или в тригеминоцервикальный комплекс. Все эти структуры принято объединять в одну тригеминоваскулярную систему. Оттуда вторые нейроны дают проекции в ядра ствола мозга (околоводопроводное серое вещество, ядро одиночного пути, голубое пятно, ядра таламуса и гипоталамуса), а также в базальные ганглии и неокортекс [4–6]. Предполагается, что гипоталамус и ствол мозга непосредственно связаны с мигренью, так как участвуют в нисходящей модуляции проведения болевых сигналов тригеминальной системы [7]. Далее сигнал проецируется в кору головного мозга, в зоны, которые участвуют в обработке когнитивных, эмоциональных и сенсорных аспектов ноцицептивных сигналов и приводят к возникновению фотофобии, фонофобии, когнитивной дисфункции, осмофобии и аллодинии (раздражители, в норме не вызывающие боли, рассматриваются как болевые) [4, 8].

Изучение молекулярных механизмов развития мигрени определило несколько главных медиаторов, участвующих в инициации и течении приступа. Стимуляция тройничного нерва вызывает выброс вазоактивных пептидов из ноцицептивных нервных волокон тригеминоваскулярного комплекса, таких как кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP), вещество Р, пептид, активирующий аденилатциклазу гипоталамуса, нейрокинин А, синтаза оксида азота (рис. 1). CGRP и другие медиаторы обнаруживаются в крови в повышенном содержании во время приступов мигрени. Их выброс приводит к расширению сосудов твердой и мягкой мозговой оболочки и связан с дальнейшими изменениями нейрональной активности таламуса и тригеминоваскулярного комплекса, а также сенсибилизации центральных тригеминальных путей [7, 9]. CGRP оказывает сильное сосудорасширяющее действие на артерии и артериолы оболочек

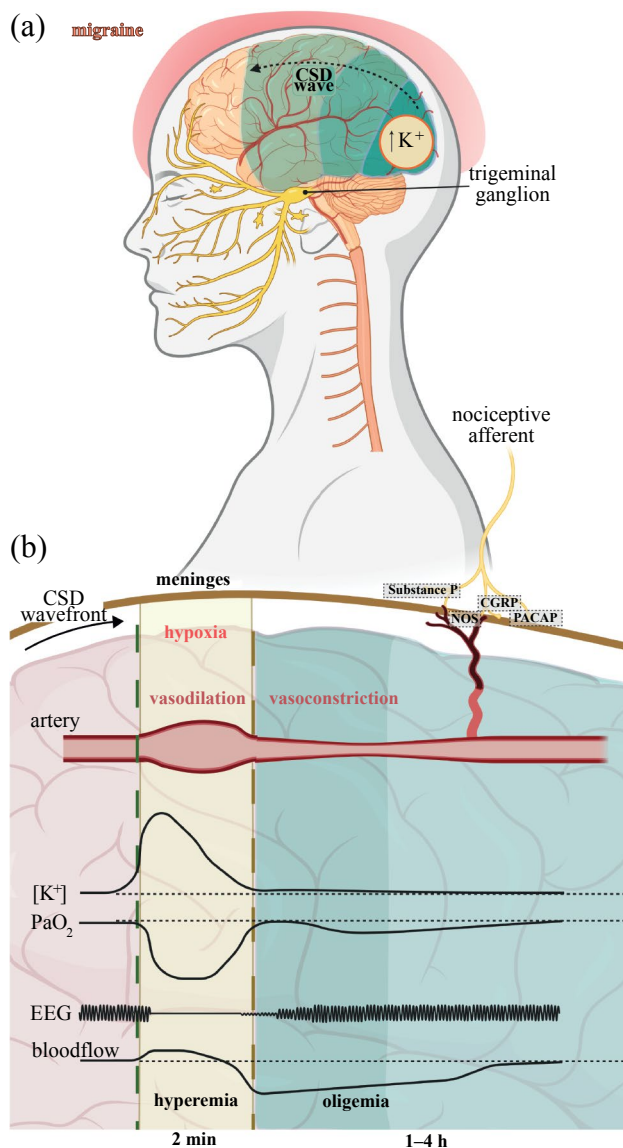


Рис. 1. Схема проведения распространяющейся корковой депрессии (ПКД, CSD) во время мигренозной атаки. (a) – Показано в общем виде распространение деполяризации с повышением внеклеточной концентрации K^+ от затылочной доли мозга по всей коре в сторону лобной доли. На (b) более подробно обозначены изменения физиологических показателей при прохождении волны распространяющейся деполяризации. В течение 2 мин происходит гипоксия, расширение сосудов оболочек мозга, повышение внеклеточной концентрации K^+ , снижение парциального давления O_2 , снижение электрической активности коры, а также временное повышение кровотока. После фронта ПКД возникают вазоконстрикция и локальное снижение кровотока. При этом активизируются ноцицептивные волокна тройничного ганглия, терминалы которого располагаются на твердой оболочке и способны выбрасывать ряд вазоактивных соединений. CGRP – кальцитонин-ген-родственный пептид; PACAP – пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза; NOS – синтаза оксида азота.

мозга и вызывает накопление циклического аденозинмонофосфата [10]. Препараты, направленные против действия CGRP, показали свою высокую эффективность в терапии мигрени [11]. Роль других вазоактивных медиаторов мигренозного приступа, перечисленных выше, также активно изучается в контексте патогенеза мигрени и возможностей создания новых терапевтических подходов. Так, антитела к рецептору пептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза, закончили 2-ю фазу клинических испытаний [12].

Интересен в изучении феномен “ауры” мигрени. В экспериментах на животных было показано, что распространяющаяся корковая депрессия (РКД) – это основной электрофизиологический процесс, в результате которого активируются менингеальные афференты тройничного нерва [13, 14]. По-видимому, симптомы “ауры” мигрени (такие как гемипарез, парестезии, зрительные нарушения и затруднения речи) развиваются в результате медленно распространяющейся волны деполяризации нейронов в коре больших полушарий – РКД [15]. РКД угнетает активность нейронов и делает невозможным возникновение потенциалов действия или синаптической передачи в определенной области, что приводит к изменениям синаптической активности, внеклеточной концентрации ионов, кровотока и метаболизма [16–18]. Эти процессы зависят от вызванных деполяризациями массивных трансмембранных ионных и водных сдвигов, которые локально заполняют соседние ткани деполяризующими ионами и нейротрансмиттерами, запуская один и тот же цикл деполяризации в соседних клетках. После этого происходит потеря нейрональной активности (от одной до нескольких минут) с последующим ее восстановлением [19] (рис. 1). Распространяющаяся деполяризация может наблюдаться не только в коре, но и в гиппокампе и хвостом ядре как у людей [20], так и у животных [21]. Волна деполяризации вызывает расширение кровеносных сосудов и, как следствие, увеличивает регионарный мозговой кровоток, который определяется как распространяющаяся гиперемия. Повышенный кровоток сохраняется приблизительно 1–2 мин, что дольше, чем РКД, и далее следует период гипоперфузии, который продолжается 1–2 ч [16]. Церебральный кровоток опускается на 10–40% ниже контроля. Отдельные исследования на крысах свидетельствуют, что вслед за вазодилатацией происходит длительная вазоконстрикция артерий оболочки головного мозга [22]. Пониженная оксигенация, совместно с повышенными метаболическими потребностями, связанными с РКД, приводит к перегрузке механизмов цереброваскулярного гомеостаза. Исследования на животных продемонстрировали, что единичного события РКД было достаточно, чтобы привести к значительному уменьшению кровотока в твердой оболочке мозга [23]. После этого было показано, что изменения кровотока в оболочках мозга активируют нейроны в тройничных ганглиях (ТГ) [24]. Таким образом, множество доказательств акцентируют роль РКД в патофизиологии мигрени [19].

Хронификация мигрени представляет собой серьезную проблему для здоровья, работоспособности и реализации социальных функций человека. Вероятность хронификации эпизодической мигрени выше у родственников первой степени родства с лицами, страдающими хронической мигренью. К факторам перехода мигренозных атак в хроническую форму относят: злоупотребление рядом лекарственных препаратов, высокое потребление кофеина, ожирение, храп и апноэ, психиатрическая коморбидность, стресс, развитие сенситизации нейронов тройничного нерва и ряд анатомических изменений мозговых структур [25]. Все эти триггеры могут приводить к развитию или усугублению сосудистой и нейрональной дисфункции, способствуя переходу патологии в хроническое состояние.

Несмотря на десятилетия изучения мигрени, мы не имеем полного представления о механизмах ее развития, как и возможности предсказать ее появление и дальнейшее развитие в полной мере для каждого пациента.

РОЛЬ ДОФАМИНА В РАЗВИТИИ МИГРЕНИ. ПЕРСПЕКТИВА НОВОЙ НОКАУТНОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МИГРЕНИ

Дофаминовая система крайне значима в регуляции физиологических функций, поскольку модулирует работу важных центров головного мозга, регулирует работу нейро-эндокринной системы, поведение, когнитивную деятельность и эмоции [26]. Дисфункции дофаминовой регуляции способствуют развитию ряда тяжелых неврологических и психических расстройств, в т.ч. депрессии, болезни Хантингтона, шизофрении и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [27]. Нигростриарный дофаминовый путь является главным элементом экстрапирамидной системы, которая отвечает за бессознательный контроль тонуса мышц, позы тела, мимику, пластичность при разных формах локомоторного поведения, менингеальных моноаминами, дофаминергические нисходящие проекции осуществляют контроль спинального сенсомоторного аппарата [28]. Нарушения в этой системе ведут к развитию таких сенсомоторных заболеваний, как паркинсонизм, мышечная ригидность и тремор, гипо- и гиперкинезы и др.

Дофаминергические нейроны – относительно небольшая популяция клеток в мозге, три крупных и ряд мелких ядер в головном мозге имеют проекции в корковые и подкорковые структуры [29]. Корковые сенсорные структуры, иннервируемые дофаминергическими нейронами, включают в себя обширные потоки афферентации в лобную и менее значительные в первичную зрительную и первичную слуховую кору [30–32]. Интересна также подкорковая иннервация латерального колленчатого тела и других ядер таламуса, а также верхних и нижних холмиков четверохолмия. Таламус как один из главных пунктов передачи сигналов к структурам переднего мозга, участвующим в обработке сенсорных сигналов и поддержании когнитивных функций, имеет афферентацию от дофаминергических нейронов, что предполагает возможную модуляцию когнитивных и сенсорных функций [33, 34].

Многие данные указывают на то, что дофамин играет важную роль в механизмах развития мигрени (рис. 2). Еще во второй половине прошлого века исследования показали, что некоторые симптомы мигренозной атаки, такие как зевота, сонливость, рвота, предположительно связаны с активностью дофаминергической системы [35]. Отмечался вазодилаторный эффект агонистов дофаминергических рецепторов на сосуды головного мозга [36]. Дофаминергическая гиперчувствительность является специфическим признаком у пациентов с мигренью [37, 38]. Установлено, что повышенные уровни дофамина в плазме наблюдаются у женщин, страдающих мигренью [39, 40].

Показано изменение уровня дофамина у пациентов при мигрени. Причем исследования последних лет показывают, что развитие мигрени может быть связано как с дефицитом, так и с повышением уровня дофамина. Так, исследование пациентов с мигренью при помощи позитронно-эмиссионной томографии не установило различий в уровнях эндогенного дофамина у пациентов с мигренью по сравнению со здоровыми людьми. Было зафиксировано снижение выброса дофамина в стриатуме во время приступа по сравнению с межприступной фазой у больных мигренью, однако в островковой доле (*insula*), напротив, обнаружено повышение выброса дофамина при развитии температурной аллодинии [41]. По доступности дофаминовых рецепторов (DR) в скорлупе можно с вероятностью 70% определять пациентов с мигренью [42]. Также проводились исследования периферической дофаминергической системы у пациентов с мигренью. Повышение плотности дофаминовых рецепторов в лимфоцитах периферического кровотока и понижение порога активации DR при введении агонистов в кровоток подталкивает к идее снижения уровня выброса эндогенного дофамина при мигрени, вызывая их сверхчувствительность [38, 43]. В то же время измерения дофамина в тромбоцитах крови показали повышенное содержание у пациентов с мигренью в сравнении с контрольной группой [44].

Показана роль черной субстанции, которая активно контролирует микроциркуляцию коры головного мозга и активность нейронов в регуляции мигренозных приступов [45]. При поражении дофаминергической системы у пациентов с болезнью Паркинсона с развитием болезни зачастую наблюдается ремиссия мигрени [46, 47], что может быть связано как со сниженной модуляцией кровотока дофамином, так и с возрастными изменениями сосудов оболочек мозга. В то же время исследования в когорте женщин с мигренью старше 45 лет не отмечено повышение риска развития болезни Паркинсона [48]. В черной субстанции высокая плотность рецепторов серотонина $5HT_{1B}$, на которые нацелены специфические противомигренозные препараты – триптаны, агонисты рецепторов серотонина. Побочным действием их применения может быть нарушение двигательных функций, в том числе акатизия [43]. И хотя влияние

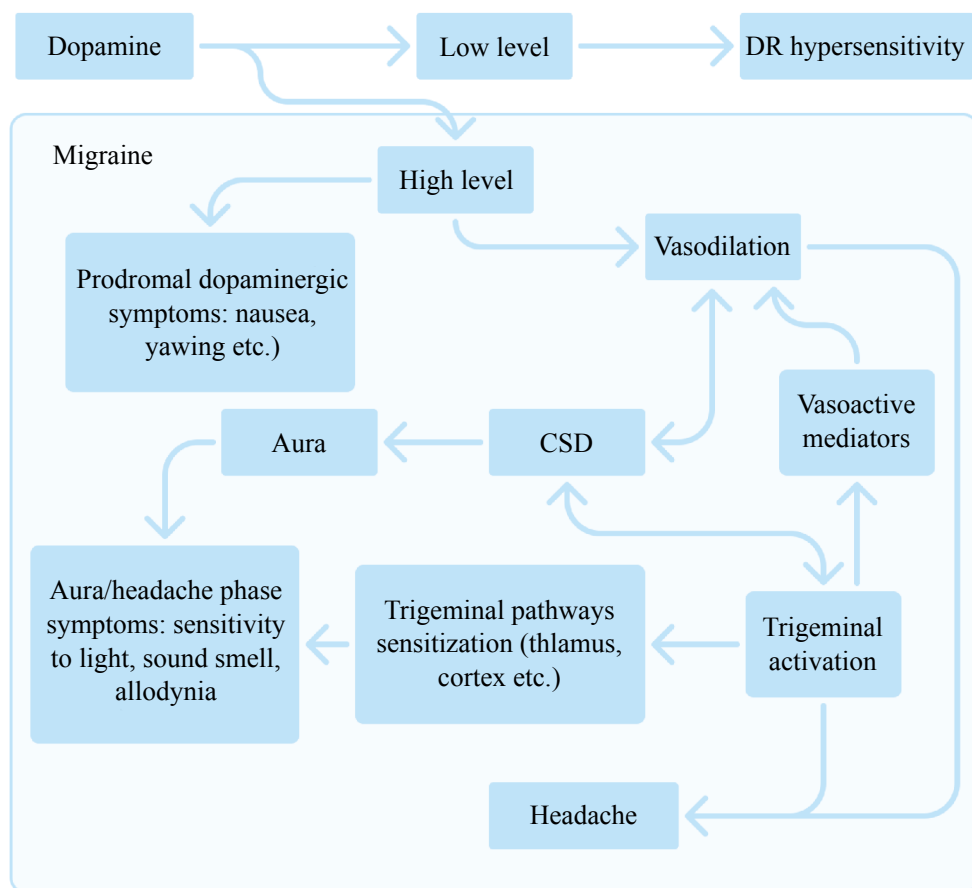


Рис. 2. Возможная роль дофамина при мигрени. Низкий уровень дофамина в крови может быть связан с гиперчувствительностью DR. Повышение уровней дофамина приводит к каскаду событий, инициирующих мигренозный приступ. Активация дофаминергической системы вызывает ряд продромальных симптомов мигрени, в краниальных сосудах происходит вазодилатация, с которой связывают начало головной боли, а также события РКД. Активация тригеминальной системы, вызывающая или вызванная РКД, усиливает активность связанных с ней других отделов мозга, проведение ноцицептивных сигналов и провоцирует выброс ряда вазоактивных молекул.

серотонина на активность дофаминергических нейронов черной субстанции не вполне ясно, принято считать, что серотонин оказывает ингибирующее действие [49]. На основании этих данных можно предположить, что понижение уровня дофамина благоприятно влияет на пациентов с мигренью, не исключено, что противомигренозное действие триптанов не в последнюю очередь связано с понижением активности дофаминергических структур головного мозга.

DR у крыс обнаружены в тройничном ганглии и спинальном ядре. Лабораторные исследования активности DR свидетельствуют о неоднозначной роли дофамина при мигрени, опосредованной его рецепторами. В ганглиях тройничного нерва были обнаружены DR подтипа D1 и D2 (DRD1 и DRD2). Агонисты центральных и периферических DRD1 вызвали активацию нейронов тригеминоцервикального комплекса при легкой стимуляции кистью. Центральное же действие агонистов DRD1 на изменение артериального давления зависело, по-видимому, от специфики связывания с рецептором, так как наблюдалось и повышение, и понижение давления. Агонисты DRD2, проникающие через гематоэнцефалический барьер, оказывают ингибирующее действие на нейроны тригеминоцервикального комплекса, агонисты же этих рецепторов имеют обратный эффект. Предполагается, что центральные DRD2 участвуют в тригеминоvascularной ноцицептивной обработке, а периферические DRD1 могут играть роль в периферической сенсibilизации [50]. Введение дофамина, специфических агонистов и антагонистов DR животным показало, что активация DRD1 и DRD2 рецепторов вызывает вазоконстрикцию и повышение артериального давления в сосудах твердой мозговой оболочки, антагонисты этих рецепторов (а также DRD3 и DRD4 рецепторов) не повлияли на электрически вызванную вазодилатацию. В данном исследовании также оценивалось взаимодействие препаратов с блокированными антагонистами α_2 -адренорецепторов, с которыми может неспецифически связываться дофамин [51]. Инфузия гидрохлорида дофамина вызывала вазоконстрикцию сосудов, предварительная обработка йохимбином, антагонистом α_2 -адренорецепторов, также вызывала вазоконстрикцию, но в меньшей степени, чем без обработки йохимбином [52]. Можно было бы предположить, что активация адренорецепторов вносила вклад в вазоконстрикторный эффект дофамина, однако предыдущие исследования влияния агонистов и антагонистов α_2 -адренорецепторов не показали изменения диаметра сосудов твердой мозговой оболочки [53]. Это говорит о необходимости более подробного изучения взаимодействия катехоламинов, следовых аминов и их эффектов на сосуды твердой оболочки мозга.

Выявлено, что РКД у крыс увеличивает выброс дофамина в прилежащем ядре (NAc) и уменьшает выброс дофамина в хвостатом ядре [54], а в стриатуме наблюдается увеличение плотности DRD1 и DRD2 рецепторов [55]. При действии антагонистов DRD1 в стриатуме не развивалась распространяющаяся деполяризация, тогда как применение антагонистов DRD2 не повлияло на волну деполяризации [21]. Дофаминергические нейроны имеют входы на тригеминоцервикальном комплексе и, по-видимому, DR могут участвовать в разных фазах нейропатической боли: ранняя фаза относится к измерениям на 3-й день после наложения лигатур на подглазничный нерв, поздняя фаза – через 14 дней после перевязки подглазничного нерва. Оптогенетическая стимуляция в NAc D1 рецепторов у мышей усугубляла нейропатическую боль тройничного нерва в любой фазе, в то время как активация DRD2 рецепторов уменьшала боль в ее поздней фазе [56]. В модели хронической мигрени на крысах применение агониста DRD2 снижало сенсibilизацию нейронов каудального ядра тройничного нерва [57]. Это также подчеркивает способность дофамина подавлять болевые стимулы через DRD2.

Селективные агонисты и антагонисты DRD1 и DRD2 не имели такого же эффекта, как дофамин на глицинергические постсинаптические тормозные токи изолированных клеток желатинозной субстанции ядра тройничного нерва крыс [58]. Специфическая абляция дофаминергических нейронов гипоталамуса, приходящих на каудальное ядро тройничного нерва, усугубляла нейропатическую боль [59]. Микроионофоретическое

применение дофамина *in vivo*, но не внутривенное введение, ингибировало возбуждение тригеминоваскулярных нейронов [60]. Такое неоднозначное действие дофамина может объясняться взаимодействием не с собственными рецепторами, а с рецепторами следовых аминов, экспрессирующихся в каудальной части ядра тройничного нерва [61]. Это свидетельствует о более широкой роли дофамина, не ограниченную классическими дофаминовыми рецепторами, также остается открытым вопрос о фоновом влиянии дофамина на ноцицептивную чувствительность и развитие мигрени [1, 2].

Медикаментозная терапия мигрени, помимо прочего, включает в себя антидепрессанты. Ряд препаратов, например, бупропион, флунаразин, помимо основного действия, в меньшей степени влияют на дофаминергическую передачу [62]. Амитриптилин – антидепрессант трициклического ряда, рекомендуется как профилактическое средство при мигрени. Однако его эффективность против мигрени у пациентов не связана с его действием в качестве антидепрессанта [63]. Это также может быть связано с более широким действием препарата, не ограниченного серотонинергической и норадренергической системой.

Для решения проблемы изучения дофаминергического контроля при мигрени на животных мы предлагаем обратить внимание на новые нокаутные модели грызунов. Применение трансгенных нокаутных (knockout, KO) моделей животных – уникальный подход изучения молекулярно-генетических основ функционирования мозга в норме и патологии [64], в т.ч. исследования механизмов развития мигрени и новых подходов лечения. Для изучения дофамин-ассоциированных заболеваний были созданы линии грызунов с нокаутом гена транспортера дофамина (DAT-KO) [65, 66]. Одним из наиболее значимых механизмов регуляции дофаминовой передачи является контроль за процессом обратного захвата дофамина из синаптической щели посредством дофаминового транспортера (DAT). Расположенный на пресинаптической мембране DAT захватывает дофамин из внеклеточной среды и закачивает его обратно в медиаторные везикулы нейронных терминалей, регулируя время действия медиатора на постсинаптическую мембрану [67–69]. DAT-KO грызуны имеют повышенный дофамин в синаптической щели (в 5 раз выше по сравнению с диким типом), для них характерны выраженная гиперактивность и специфические нарушения когнитивных функций, поэтому их начали использоваться как модель СДВГ [70]. Эта линия животных ранее не применялась в исследованиях мигрени и может быть перспективным объектом дальнейших исследований влияния измененного уровня дофамина на различных моделях мигрени.

ВЛИЯНИЕ МИГРЕНИ НА СОМАТОСЕНСОРНУЮ СИСТЕМУ

Хотя мигрень долгое время считалась заболеванием исключительно сосудистой системы, появляется все больше доказательств того, что нейронные механизмы, в том числе соматосенсорная система, играют основную роль в каскаде событий, запускающих приступы мигрени [71]. Функциональная и структурная визуализация областей, участвующих в патофизиологии мигрени, позволяет увидеть патологические связи основных звеньев болевой проводимости, которая вызывает аномальную обработку боли с нетипичными перцептивными суждениями о соматосенсорных стимулах [5]. Было показано, что во время мигрени у больных наблюдается измененная соматосенсорная обработка, при которой происходит понижение термических и механических болевых порогов к кожным раздражителям и возникают такие симптомы, как гипералгезия (повышение чувствительности к болевым стимулам) и аллодиния [72]. При этом кожная аллодиния у больных мигренью обнаруживается зачастую в участках тела, иннервируемых тройничным нервом (например, на лбу), но также и за его пределами (например, на верхних и нижних конечностях). При мигрени с аллодинией бритье, душ, ношение ювелирных украшений и очков, а также расчесывание волос могут вызывать боль [73].

Показано, что у некоторых пациентов даже в межприступный период отмечаются более низкие болевые пороги в ответ на термическую стимуляцию области иннервации тройничного нерва, а также предплечья, по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о нарушении нисходящей модуляции болевых путей [74].

Предполагается, что нейрональная сенсibilизация, которая представляет собой длительное повышенное возбуждение нейронов в ответ на тот или иной стимул, может объяснить аллодинию и гипералгезию, возникающие во время и между приступами мигрени [5]. Аллодиния в области головы, вероятно, возникает в результате сенсibilизации нейронов каудального ядра тройничного нерва, которые получают конвергентные сигналы от твердой мозговой оболочки и кожных областей лица, тогда как аллодиния других областей возникает в результате более распространенной сенсibilизации таламических и корковых нейронов [75]. При этом исходящая модуляция от структур ствола мозга может оказывать широкое влияние на обработку боли. При мигрени аллодиния во время приступов боли связана с уменьшением объема структур ствола мозга, которые включают ядра, составляющие систему модуляции нисходящей боли (околоводопроводное серое вещество и NCF (*nucleus cuneiformis*)) [76], а в другой работе у части пациентов между приступами наблюдается гипоактивация ядра NCF в ответ на болевые стимулы по сравнению с контрольной группой [77]. С другой стороны, сама соматосенсорная кора (ССК) во время приступов мигренозной боли получает долговременные, часто повторяющиеся гиперстимуляции от тройничного нерва, что, как выяснилось, отражается и на морфологических изменениях у пациентов с мигренью. Полученные данные свидетельствуют о том, что мигрень связана с утолщением серого вещества в ССК [78], а процессы, лежащие в основе мигрени, напрямую затрагивают соматосенсорную систему.

Оценка состояния соматосенсорной системы, например, анализ вызванных моторных, соматосенсорных потенциалов, моносинаптического Н-рефлекса и другие тесты, по-видимому, могут быть использованы для функциональной диагностики эпизодической и хронической мигрени. Это наводит на мысль, что воздействие на соматосенсорные системы, например, методами функциональной электростимуляции или нейромодуляции спинальных сенсомоторных путей, может быть инструментом влияния, в т.ч. терапевтического, на патофизиологические процессы, разворачивающиеся при мигрени. Согласно большинству электрофизиологических исследований, для пациентов с мигренью характерна гиперреактивность ССК, которую можно измерить с помощью соматосенсорных вызванных потенциалов [79]. Подобные исследования показывают, что области коры, ответственные за обработку боли в межприступную фазу, имеют аномальную возбудимость, а также характеризуются отсутствием привыкания в ответ на повторяющиеся стимулы. В другом исследовании было подтверждено, что больные испытывают усиление боли в ответ на повторяющуюся электрическую стимуляцию области тройничного нерва, что указывает на отсутствие привыкания [5].

Мигрень также способна влиять на постурально-двигательные механизмы у человека. Головокружение при мигрени не такой частый симптом, поэтому сегодня выделяют отдельную форму мигрени – вестибулярная мигрень [80]. По клиническим признакам это мигрень с головной болью, с аурой или без, но с ведущим симптомом в виде головокружения, которое может вызываться спонтанно, при движении головы или наблюдением за движущимися объектами. Наиболее распространенными сопутствующими симптомами пациенты отмечали обмороки, неспособность поддерживать равновесие и постуральную устойчивость. Несколько проведенных клинических исследований в этой области позволили предположить, что при данной форме мигрени происходит повышенная активация вестибуло-таламо-кортикальных путей [81]. Стоит отметить, что противорвотные препараты и лекарства от укачивания, в частности метоклопрамид, также применяются при мигрени.

Дофаминергические нейроны у приматов имеют проекции в структуры, преимущественно участвующие в двигательных, а не в сенсорных функциях, из которых в большей степени иннервируются ассоциативные зоны, а не первичные сенсорные. У нечеловекообразных обезьян дофаминергические волокна приходят в 5-й слой ССК, а также есть входы на слуховую и в меньшей степени зрительную кору [29].

Недостаточно изучена роль дофамина в регуляции обработки соматосенсорных стимулов. Как показывают исследования стриатума на мышах, физиологические уровни дофамина необходимы для нормального представления сенсорной информации в ССК [82]. Помимо этого, есть свидетельства участия DR в пластичности ССК и моторной коры [83]. Дофаминергические сигнальные пути среднего мозга и ССК модулируются в зависимости от опыта [84]. Активность дофаминергической и серотонинергической систем увеличивается при анестезии крыс пропофолом, что может свидетельствовать о вовлечении этих систем в сенсорную обработку [85]. Дофамин также участвует в обработке болевых стимулов. Передняя поясная кора (ППК), модулируемая дофамином и другими медиаторами, участвует в обработке ноцицептивных сигналов. Микроинъекции дофамина в ППК вызывают антиноцицептивный эффект в модели травмы седалищного нерва [86]. Была определена еще одна область мозга, в которой дофамин оказывал антиноцицептивный эффект: применение ингибитора обратного захвата дофамина в ростральной агранулярной коре островковой доли, но не соседних областях, дозозависимым образом снижало ноцицептивное поведение у крыс. Этот эффект мог быть вызван посредством нисходящей модуляции боли, так как снижалась активация нейронов дорсальных рогов спинного мозга и снижалась экспрессия генов раннего ответа в ноцицептивных областях спинного мозга [87].

Вклад дофаминергической системы в центральные и периферические соматосенсорные нейрональные сети, которые могут модулироваться медиатором в контексте сенситизации, аллодинии и гипералгезии при мигрени, требует дальнейшего изучения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИОННЫХ ПОДХОДОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МИГРЕНИ

Эффективной терапией первой линии при легкой и умеренной мигрени являются безрецептурные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и другие комбинированные анальгетики [88], а для лечения средней и тяжелой мигрени, которая не отвечает на адекватные дозы простых анальгетиков, принято использовать триптаны [89]. Несмотря на введение более десяти лет назад новых, высокоэффективных классов специфических препаратов против мигрени, в том числе антител к CGRP и антагонистов рецепторов CGRP (гепанты), триптаны и НПВП все еще остаются наиболее часто используемыми средствами терапии приступа мигрени, что связано с их широкой доступностью в качестве безрецептурных препаратов [88]. Хотя существует большое количество вариантов фармакотерапии, современная клиническая помощь больным мигренью остается субоптимальной из-за ошибок диагностики и недостаточной эффективности лечения заболевания [90]. Чрезмерное неконтролируемое использование обезболивающих препаратов при болевых приступах может увеличить риск перехода эпизодической мигрени в хроническую форму [91]. Требуется поиск новых фармакологических мишеней и разработка лекарственных препаратов, основанных на знании патофизиологических механизмов. Изучение роли дофамина в развитии мигрени может лечь в основу будущих средств для терапии цефалгий.

В последнее время большое значение уделяется изучению немедикаментозных методов лечения мигрени, среди которых особое место занимают нейромодуляция, в т.ч. транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) [92, 93], транскраниальная электрическая стимуляция [94, 95], чрескожная стимуляция блуждающего нерва [96],

стимуляция периферических нервов [97] и электроакупунктура [98]. Одним из наиболее перспективных методов, который уже показал высокую эффективность в лечении мигрени [99], является электрическая стимуляция (ЭС) спинного мозга. Высоочастотная ЭС – методика с минимальной инвазивностью, которая на протяжении многих лет активно используется при хронических болевых синдромах различного генеза. Впервые эпидуральная стимуляция дорсальной поверхности спинного мозга была использована Shealy с соавт. [100] как метод обезболивания у онкологических больных. Он предположил, что ЭС Аβ-волокон, находящихся в очень большой концентрации в дорсальных столбах, согласно “воротной” теории боли [101], обеспечит подавление эффекта болевых С-волокон. Впоследствии ЭС стала распространенным методом терапии [102] трудноизлечимых хронических болевых синдромов различного происхождения [103, 104], периферических сосудистых заболеваний [105], стенокардии [106], альтернативным способом операционной анестезии [107], лечения спастичности [108, 109] и пlegий [110–112].

В недавнем исследовании метод высоочастотной ЭС спинного мозга апробировали на пациентах с рекуррентной хронической мигренью [99]. Стимуляция шейных спинальных сегментов (в зоне C2–C3) (рис. 3а–с) приводила к снижению количества приступов мигрени у всех пациентов, у половины из них мигрень из хронической перешла в эпизодическую, существенно улучшилось качество жизни. Предполагается, что подобный позитивный эффект связан с модуляцией тригемино-цервикального комплекса, на нейронах которого конвергируют соматические и висцеральные афференты всех подразделений тройничного нерва, а также чувствительные волокна передних и задних ветвей верхних шейных спинномозговых нервов и частично блуждающего, лицевого и языкоглоточного. Каудальное подъядро спинального ядра тройничного нерва простирается до уровня C3–C4, где непосредственно проходила высоочастотная стимуляция у больных с хронической мигренью. Хотя точный механизм полученного эффекта не ясен, данное исследование показало успешность такого рода терапии. Авторы систематического обзора об ЭС цервикального отдела при лечении цефалгий обсуждают терапевтическую эффективность ЭС при мигрени, отмечая, что в основном описываются отдельные случаи улучшения, либо были только небольшие выборки пациентов. Более того, есть пример ЭС грудного отдела, при котором также происходило снижение интенсивности головной боли [113]. Таким образом, электрическая модуляция спинальных нейрональных структур может стать альтернативой медикаментозного лечения головных и нейропатических болей, в связи с чем требуется изучение механизмов ее действия, в том числе на экспериментальных моделях животных.

Электрофизиологические исследования [110] и компьютерное моделирование [114–116] (рис. 3) позволяют предположить, что ЭС включает спинальные сети, в первую очередь, путем вовлечения волокон корешков спинномозговых нервов у их входа в спинной мозг и, возможно, propriospinalных путей. Предполагается, что ЭС активирует толстые афферентные волокна, контактирующие с мультисенсорными интернейронами [117, 118], которые способствуют пропуску сенсорной информации из афферентных проводящих путей группы Ib и II [119], и могут вызывать координированные билатеральные двигательные ответы в сгибательных и разгибательных мышцах [120]. Дальнейшее экспериментальное изучение механизмов действия ЭС на нейронные сети позволит оптимизировать использование данного подхода при создании эффективных нейромодуляторных алгоритмов для применения в клинической практике.

Действительно, гипотетически ЭС в шейном отделе может непосредственно действовать на структуры спинномозгового пути и ядра тройничного нерва (рис. 3а). Нельзя исключить важную роль в развитии эффектов купирования мигрени стимуляции сенсорных входов на уровне шейных сегментов и активации восходящих мультимодальных афферентных систем, которые могут иметь переключения на уровне ствола,

симптомов паркинсонизма [123]. Изучение действия ЭС с оценкой рефлекторной активности спинальных систем, изменения РКД при развитии мигрени у животных с разным уровнем дофамина позволит не только разобраться в принципиальных механизмах, но и оптимизировать алгоритмы нейромодуляции при мигрени [112], создать инвазивные [124] и неинвазивные [125] нейрональные интерфейсы, нацеленные на прецизионное управление вовлеченных нейрональных путей. Перспективным также видится подход мультисистемной нейромодуляции, в котором для лечения тяжелых форм мигрени сочетается ЭС с фармакологическим воздействием [111], в частности введением препаратов, действующих на дофаминовую систему. Ранее было показано, что электрическая и фармакологическая стимуляция, воздействуя на специфические аспекты сенсомоторной активности, при совместном применении могут более эффективно компенсировать утраченные активирующие и модулирующие внутримозговые команды после тяжелого повреждения спинного и головного мозга [126–128].

Таким образом, механизмы развития мигрени, в частности, роль дофамина и соматосенсорных сигналов, остаются во многом неясными. Представляется актуальным их дальнейшее изучение на экспериментальных моделях. Полученные результаты могут лечь в основу развития и оптимизации новых комплексных подходов медикаментозной и нейромодуляторной терапии.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (П. Е. М., Е. В. Г.), сбор литературных данных (П. Е. М., Е. В. Г., А. А. К., Д. Р. Е., С. П. К.), оформление иллюстраций и ссылок (А. А. К., П. Е. М., Д. Р. Е.), редактирование манускрипта и вычитка работы (Ю. И. С., А. В. К., П. Е. М.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа финансировалась за счет гранта РФФИ № 23-15-00328.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В настоящей работе отсутствуют исследования человека или животных в качестве объекта.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society* (2013) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33: 629–808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
2. *Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T* (2016) GBD 2015: Migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain* 17: 104. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0699-5>
3. *Andreou AP, Edvinsson L* (2019) Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain* 20: 117. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1066-0>
4. *Burstein R, Nosedà R, Borsook D* (2015) Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *J Neurosci* 35: 6619–6629. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015>

5. *Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S* (2017) Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 97: 553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
6. *Malick A, Strassman RM, Burstein R* (2000) Trigeminothalamic and Reticulohypothalamic Tract Neurons in the Upper Cervical Spinal Cord and Caudal Medulla of the Rat. *J Neurophysiol* 84: 2078–2112. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.4.2078>
7. *Hoffmann J, Baca SM, Akerman S* (2019) Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab* 39: 573–594. <https://doi.org/10.1177/0271678X17733655>
8. *Nosedá R, Burstein R* (2013) Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 154 Suppl 1: S44–S53. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>
9. *Summ O, Charbit AR, Andreou AP, Goadsby PJ* (2010) Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus. *Brain J Neurol* 133: 2540–2548. <https://doi.org/10.1093/brain/awq224>
10. *Edvinsson L, Fredholm BB, Hamel E, Jansen I, Verrecchia C* (1985) Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of an endothelium-derived relaxing factor in the cat. *Neurosci Lett* 58: 213–217. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(85\)90166-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(85)90166-1)
11. *Sevivas H, Fresco P* (2022) Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: A systematic review. *Eur J Med Res* 27: 86. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00716-w>
12. *Karsan N, Gosalia H, Goadsby PJ* (2023) Molecular Mechanisms of Migraine: Nitric Oxide Synthase and Neuropeptides. *Int J Mol Sci* 24. <https://doi.org/10.3390/ijms241511993>
13. *Charles A* (2013) Migraine: a brain state. *Curr Opin Neurol* 26: 235. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32836085f4>
14. *Ayata C* (2013) Spreading depression and neurovascular coupling. *Stroke* 44: S87–S89. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.680264>
15. *Olesen J, Tfelt-Hansen P, Henriksen L, Larsen B* (1981) The common migraine attack may not be initiated by cerebral ischaemia. *The Lancet* 318: 438–440. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)90774-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)90774-1)
16. *Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ* (2011) Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: Migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 31: 17–35. <https://doi.org/10.1038/JCBFM.2010.191>
17. *Charles A* (2009) Advances in the basic and clinical science of migraine. *Ann Neurol* 65: 491–498. <https://doi.org/10.1002/ana.21691>
18. *Dreier JP* (2011) The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 17: 439–447. <https://doi.org/10.1038/nm.2333>
19. *Close LN, Eftekhari S, Wang M, Charles AC, Russo AF* (2019) Cortical spreading depression as a site of origin for migraine: Role of CGRP. *Cephalalgia* 39: 428–434. <https://doi.org/10.1177/0333102418774299>
20. *Sramka M, Brozek G, Bures J, Nádvorník P* (1977) Functional ablation by spreading depression: possible use in human stereotactic neurosurgery. *Appl Neurophysiol* 40: 48–61.
21. *De Iure A, Napolitano F, Beck G, Quiroga Varela A, Durante V, Sciacaluga M, Mazzocchi P, Megaro A, Tantucci M, Cardinale A, Punzo D, Mancini A, Costa C, Ghiglieri V, Tozzi A, Picconi B, Papa SM, Usiello A, Calabresi P* (2019) Striatal spreading depolarization: Possible implication in levodopa-induced dyskinetic-like behavior. *Mov Disord* 34: 832–844. <https://doi.org/10.1002/mds.27632>
22. *Sato S, Kawauchi S, Okuda W, Nishidate I, Nawashiro H, Tsumatori G* (2014) Real-Time Optical Diagnosis of the Rat Brain Exposed to a Laser-Induced Shock Wave: Observation of Spreading Depolarization, Vasoconstriction and Hypoxemia-Oligemia. *PLoS One* 9: e82891. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082891>

23. *Lambert G, Michalick J* (1994) Cortical Spreading Depression Reduces Dural Blood Flow a Possible Mechanism for Migraine Pain? *Cephalalgia* 14: 430–436.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1994.1406430.x>
24. *Goadsby PJ, Knight YE, Hoskin KL, Butler P* (1997) Stimulation of an intracranial trigeminally-innervated structure selectively increases cerebral blood flow1. *Brain Res* 751: 247–252.
[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)01344-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)01344-3)
25. *Bigal M* (2009) Migraine chronification - concept and risk factors. *Discov Med* 8:145–150.
26. *Beaulieu J-M, Gainetdinov RR* (2011) The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacol Rev* 63: 182–217.
<https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>
27. *Mehler-Wex C, Riederer P, Gerlach M* (2006) Dopaminergic dysbalance in distinct basal ganglia neurocircuits: Implications for the pathophysiology of parkinson's disease, schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurotox Res* 10: 167–179.
<https://doi.org/10.1007/BF03033354>
28. *Musienko P, Brand R van den, Märzendorfer O, Roy RR, Gerasimenko Y, Edgerton VR, Courtine G* (2011) Controlling Specific Locomotor Behaviors through Multidimensional Monoaminergic Modulation of Spinal Circuitries. *J Neurosci* 31: 9264–9278.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5796-10.2011>
29. *Lewis DA, Campbell MJ, Foote SL, Goldstein M, Morrison JH* (1987) The distribution of tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in primate neocortex is widespread but regionally specific. *J Neurosci* 7: 279–290.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.07-01-00279.1987>
30. *Descarries L, Lemay B, Doucet G, Berger B* (1987) Regional and laminar density of the dopamine innervation in adult rat cerebral cortex. *Neuroscience* 21: 807–824.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)90038-8)
31. *Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Gallager DW, Rakic P* (1991) Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: Quantitative autoradiographic analysis using [3H] raclopride, [3H]spiperone and [3H]SCH23390. *Neuroscience* 40: 657–671.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90003-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90003-7)
32. *Phillipson OT, Kilpatrick IC, Jones MW* (1987) Dopaminergic innervation of the primary visual cortex in the rat, and some correlations with human cortex. *Brain Res Bull* 18: 621–633.
[https://doi.org/10.1016/0361-9230\(87\)90132-8](https://doi.org/10.1016/0361-9230(87)90132-8)
33. *Papadopoulos GC, Parnavelas JG* (1990) Distribution and synaptic organization of dopaminergic axons in the lateral geniculate nucleus of the rat. *J Comp Neurol* 294: 356–361.
<https://doi.org/10.1002/cne.902940305>
34. *Hurd YL, Suzuki M, Sedvall GC* (2001) D1 and D2 dopamine receptor mRNA expression in whole hemisphere sections of the human brain. *J Chem Neuroanat* 22: 127–137.
[https://doi.org/10.1016/S0891-0618\(01\)00122-3](https://doi.org/10.1016/S0891-0618(01)00122-3)
35. *Sicuteri F* (1977) Dopamine, the second putative protagonist in headache. *Headache* 17: 129–131.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1977.hed1703129.x>
36. *Güell A, Géraud G, Jauzac Ph, Victor G, Arné-Bès MC* (1982) Effects of a Dopaminergic Agonist (Piribedil) on Cerebral Blood Flow in Man. *J Cereb Blood Flow Metab* 2: 255–257.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.1982.26>
37. *Del Zompo M, Lai M, Loi V, Pisano MR* (1995) Dopamine Hypersensitivity in Migraine: Role in Apomorphine Syncope. *Headache J Head Face Pain* 35: 222–224.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3504222.x>
38. *Fanciullacci M, Michelacci S, Curradi C, Sicuteri F* (1980) Hyperresponsiveness of Migraine Patients to the Hypotensive Action of Bromocriptine. *Headache J Head Face Pain* 20: 99–102.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1980.hed2002099.x>
39. *Nagel-Leiby S, Welch K, D'Andrea G, Grunfeld S, Brown E* (1990) Event-Related Slow Potentials and Associated Catecholamine Function in Migraine. *Cephalalgia* 10: 317–329.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1990.1006317.x>
40. *Gruber H-J, Bernecker C, Pailer S, Lechner A, Horejsi R, Möller R, Fazekas F, Truschnig-Wilders M* (2010) Increased Dopamine Is Associated With the cGMP and Homocysteine Pathway in Female Migraineurs. *Headache J Head Face Pain* 50: 109–116.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01533.x>

41. *DaSilva AF, Nascimento TD, Jassar H, Heffernan J, Toback RL, Lucas S, DosSantos MF, Bellile EL, Boonstra PS, Taylor JMG, Casey KL, Koeppe RA, Smith YR, Zubieta J-K* (2017) Dopamine D2/D3 imbalance during migraine attack and allodynia in vivo. *Neurology* 88: 1634–1641.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003861>
42. *Marino S, Jassar H, Kim DJ, Lim M, Nascimento TD, Dinov ID, Koeppe RA, DaSilva AF* (2023) Classifying migraine using PET compressive big data analytics of brain's μ -opioid and D2/D3 dopamine neurotransmission. *Front Pharmacol* 14: 1173596.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1173596>
43. *Barbanti P, Fabbrini G* (2002) Migraine and the extrapyramidal system. *Cephalalgia Int J Headache* 22: 2–11.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00313.x>
44. *D'Andrea G, Granella F, Perini F, Farruggio A, Leone M, Bussone G* (2006) Platelet Levels of Dopamine Are Increased in Migraine and Cluster Headache. *Headache J Head Face Pain* 46: 585–591.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00407.x>
45. *Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G* (2013) Dopaminergic symptoms in migraine. *Neurol Sci* 34: 67–70.
<https://doi.org/10.1007/s10072-013-1415-8>
46. *Barbanti P, Fabbrini G, Ricci A, Pascali MP, Bronzetti E, Amenta F, Lenzi G, Cerbo R* (2000) Migraine Patients Show an Increased Density of Dopamine D3 and D4 Receptors on Lymphocytes. *Cephalalgia* 20: 15–19.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00001.x>
47. *Cubo E, Kompoliti K, Leurgans SE, Raman R* (2004) Dopaminergic Hypersensitivity in Patients with Parkinson Disease and Migraine. *Clin Neuropharmacol* (1): 30–32.
<https://doi.org/10.1097/00002826-200401000-00009>
48. *Schulz RS, Glatz T, Buring JE, Rist PM, Kurth T* (2024) Migraine and Risk of Parkinson Disease in Women. *Neurology* 103: e209747.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209747>
49. *Migueluez C, Morera-Herreras T, Torrecilla M, Ruiz-Ortega JA, Ugedo L* (2014) Interaction between the 5-HT system and the basal ganglia: Functional implication and therapeutic perspective in Parkinson's disease. *Front Neural Circuits* 8: 21.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00021>
50. *Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ* (2009) Comparison of the Effects of Central and Peripheral Dopamine Receptor Activation on Evoked Firing in the Trigeminal Complex. *J Pharmacol Exp Ther* 331: 752–763.
<https://doi.org/10.1124/jpet.109.151951>
51. *Cornil CA, Ball GF* (2008) Interplay Among Catecholamine Systems: Dopamine Binds to α_2 -adrenergic Receptors in Birds and Mammals. *J Comp Neurol* 511: 610–627.
<https://doi.org/10.1002/cne.21861>
52. *Akerman S, Goadsby PJ* (2005) The role of dopamine in a model of trigeminovascular nociception. *J Pharmacol Exp Ther* 314: 162–169.
<https://doi.org/10.1124/jpet.105.083139>
53. *Akerman S, Williamson DJ, Hill RG, Goadsby PJ* (2001) The effect of adrenergic compounds on neurogenic dural vasodilatation. *Eur J Pharmacol* 424: 53–58.
[https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01111-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01111-6)
54. *Seghatoleslam M, Ghadiri MK, Ghaffarian N, Speckmann E-J, Gorji A* (2014) Cortical spreading depression modulates the caudate nucleus activity. *Neuroscience* 267: 83–90.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.029>
55. *Haghir H, Kovac S, Speckmann E-J, Zilles K, Gorji A* (2009) Patterns of neurotransmitter receptor distributions following cortical spreading depression. *Neuroscience* 163: 1340–1352.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.07.067>
56. *Liu S, Shu H, Crawford J, Ma Y, Li C, Tao F* (2020) Optogenetic Activation of Dopamine Receptor D1 and D2 Neurons in Anterior Cingulate Cortex Differentially Modulates Trigeminal Neuropathic Pain. *Mol Neurobiol* 57: 4060–4068.
<https://doi.org/10.1007/s12035-020-02020-2>

57. Zhang W, Lei M, Wen Q, Zhang D, Qin G, Zhou J, Chen L (2022) Dopamine receptor D2 regulates GLUA1-containing AMPA receptor trafficking and central sensitization through the PI3K signaling pathway in a male rat model of chronic migraine. *J Headache Pain* 23.
<https://doi.org/10.1186/s10194-022-01469-x>
58. Choi I-S, Cho J-H, Jang I-S (2010) Dopamine inhibition of glycine release in the rat trigeminal nucleus pars caudalis: Possible involvement of trace amine receptors. *J Neurochem* 114: 1639–1650.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06870.x>
59. Liu S, Tang Y, Shu H, Tatum D, Bai Q, Crawford J, Xing Y, Lobo MK, Bellinger L, Kramer P, Tao F (2019) Dopamine receptor D2, but not D1, mediates descending dopaminergic pathway-produced analgesic effect in a trigeminal neuropathic pain mouse model. *PAIN* 160: 334.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001414>
60. Bergerot A, Storer RJ, Goadsby PJ (2007) Dopamine inhibits trigeminovascular transmission in the rat. *Ann Neurol* 61: 251–262.
<https://doi.org/10.1002/ana.21077>
61. Borowsky B, Adham N, Jones KA, Raddatz R, Artymyshyn R, Ogozalek KL, Durkin MM, Lakhani PP, Bonini JA, Pathirana S, Boyle N, Pu X, Kouranova E, Lichtblau H, Ochoa FY, Branchek TA, Gerald C (2001) Trace amines: Identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 8966–8971.
<https://doi.org/10.1073/pnas.151105198>
62. Koch HJ, Jürgens TP (2009) Antidepressants in Long-Term Migraine Prevention. *Drugs* 69: 1–19.
<https://doi.org/10.2165/00003495-200969010-00001>
63. Couch JR, Hassanein RS (1979) Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 36: 695–699.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500470065013>
64. Doyle A, McGarry MP, Lee NA, Lee JJ (2012) The construction of transgenic and gene knockout/knockin mouse models of human disease. *Transgenic Res* 21: 327–349.
<https://doi.org/10.1007/s11248-011-9537-3>
65. Kurzina NP, Aristova IY, Volnova AB, Gainetdinov RR (2020) Deficit in working memory and abnormal behavioral tactics in dopamine transporter knockout rats during training in the 8-arm maze. *Behav Brain Res* 390: 112642.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112642>
66. Leo D, Sukhanov I, Zoratto F, Illiano P, Caffino L, Sanna F, Messa G, Emanuele M, Esposito A, Dorofeikova M, Budygin EA, Mus L, Efimova EV, Niello M, Espinoza S, Sotnikova TD, Hoener MC, Laviola G, Fumagalli F, Adriani W, Gainetdinov RR (2018) Pronounced Hyperactivity, Cognitive Dysfunctions, and BDNF Dysregulation in Dopamine Transporter Knock-out Rats. *J Neurosci* 38: 1959–1972.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018>
67. Gainetdinov RR, Caron MG (2003) Monoamine Transporters: From Genes to Behavior. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 43: 261–284.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.050802.112309>
68. Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG (2003) Plasma membrane monoamine transporters: Structure, regulation and function. *Nat Rev Neurosci* 4: 13–25.
<https://doi.org/10.1038/nrn1008>
69. Sotnikova TD, Caron MG, Gainetdinov RR (2006) DDD mice, a novel acute mouse model of Parkinson's disease. *Neurology* 67: S12–S17.
https://doi.org/10.1212/WNL.67.7_suppl_2.S12
70. Mallien AS, Becker L, Pfeiffer N, Terraneo F, Hahn M, Middelmann A, Palme R, Creutzberg KC, Begni V, Riva MA, Leo D, Potschka H, Fumagalli F, Homberg JR, Gass P (2022) Dopamine Transporter Knockout Rats Show Impaired Wellbeing in a Multimodal Severity Assessment Approach. *Front Behav Neurosci* 16.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.924603>
71. Vollono C, Vigeveno F, Valeriani M (2009) Somatosensory system excitability in migraine. *Paediatr Child Health* 19: S22–S27.
<https://doi.org/10.1016/j.paed.2009.05.030>
72. Meylakh N, Henderson LA (2022) Exploring alterations in sensory pathways in migraine. *J Headache Pain* 23: 5.
<https://doi.org/10.1186/s10194-021-01371-y>

73. *Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, Serrano D, Stewart WF, American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group* (2008) Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol* 63: 148–158.
<https://doi.org/10.1002/ana.21211>
74. *Schwedt TJ, Zuniga L, Chong CD* (2015) Low heat pain thresholds in migraineurs between attacks. *Cephalalgia* 35: 593–599.
<https://doi.org/10.1177/0333102414550417>
75. *Landy S, Rice K, Lobo B* (2004) Central Sensitisation and Cutaneous Allodynia in Migraine. *CNS Drugs* 18: 337–342.
<https://doi.org/10.2165/00023210-200418060-00001>
76. *Chong CD, Plasencia JD, Frakes DH, Schwedt TJ* (2017) Structural alterations of the brainstem in migraine. *NeuroImage Clin* 13: 223–227.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.10.023>
77. *Moulton EA, Burstein R, Tully S, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D* (2008) Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PloS One* 3: e3799.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003799>
78. *Kim JH, Kim JB, Suh S, Seo W-K, Oh K, Koh S-B* (2014) Thickening of the somatosensory cortex in migraine without aura. *Cephalalgia Int J Headache* 34: 1125–1133.
<https://doi.org/10.1177/0333102414531155>
79. *Lang E, Kaltenhäuser M, Neundörfer B, Seidler S* (2004) Hyperexcitability of the primary somatosensory cortex in migraine—a magnetoencephalographic study. *Brain* 127: 2459–2469.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh295>
80. *Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T* (2001) The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology* 56: 436–441.
<https://doi.org/10.1212/wnl.56.4.436>
81. *Dieterich M, Obermann M, Celebisoy N* (2016) Vestibular migraine: The most frequent entity of episodic vertigo. *J Neurol* 263: 82–89.
<https://doi.org/10.1007/s00415-015-7905-2>
82. *Ketzel M, Spigolon G, Johansson Y, Bonito-Oliva A, Fisone G, Silberberg G* (2017) Dopamine Depletion Impairs Bilateral Sensory Processing in the Striatum in a Pathway-Dependent Manner. *Neuron* 94: 855–865.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.05.004>
83. *Macedo-Lima M, Remage-Healey L* (2021) Dopamine Modulation of Motor and Sensory Cortical Plasticity among Vertebrates. *Integr Comp Biol* 61: 316–336.
<https://doi.org/10.1093/icb/icab019>
84. *Jamal T, Yan X, Lantyer A da S, Ter Horst JG, Celikel T* (2024) Experience-dependent regulation of dopaminergic signaling in the somatosensory cortex. *Prog Neurobiol* 239: 102630.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2024.102630>
85. *Shyr MH, Tsai TH, Yang CH, Chen HM, Ng HF, Tan PP* (1997) Propofol anesthesia increases dopamine and serotonin activities at the somatosensory cortex in rats: A microdialysis study. *Anesth Analg* 84: 1344–1348.
<https://doi.org/10.1097/00000539-199706000-00031>
86. *López-Avila A, Coffeen U, Ortega-Legaspi MJ, del Ángel R, Pellicer F* (2004) Dopamine and NMDA systems modulate long-term nociception in the rat anterior cingulate cortex. *PAIN* 111: 136.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.06.010>
87. *Burkey AR, Carstens E, Jasmin L* (1999) Dopamine Reuptake Inhibition in the Rostral Agranular Insular Cortex Produces Antinociception. *J Neurosci* 19: 4169–4179.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-10-04169.1999>
88. *Pardutz A, Schoenen J* (2010) NSAIDs in the Acute Treatment of Migraine: A Review of Clinical and Experimental Data. *Pharmaceuticals* 3: 1966–1987.
<https://doi.org/10.3390/ph3061966>
89. *Cameron C, Kelly S, Hsieh S-C, Murphy M, Chen L, Kotb A, Peterson J, Coyle D, Skidmore B, Gomes T, Clifford T, Wells G* (2015) Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache J Head Face Pain* 55: 221–235.
<https://doi.org/10.1111/head.12601>
90. *Buse DC, Rupnow MF, Lipton RB* (2009) Assessing and managing all aspects of migraine: Migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier. 422–435.

91. *Kristoffersen ES, Grande RB, Aaseth K, Russell MB, Lundqvist C* (2018) Medication-overuse headache detoxification reduces headache disability – the Akershus study of chronic headache. *Eur J Neurol* 25: 1140–1147.
<https://doi.org/10.1111/ene.13674>
92. *Lan L, Zhang X, Li X, Rong X, Peng Y* (2017) The efficacy of transcranial magnetic stimulation on migraine: A meta-analysis of randomized controlled trails. *J Headache Pain* 18: 86.
<https://doi.org/10.1186/s10194-017-0792-4>
93. *Leahu P, Matei A, Groppa S* (2018) Transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis. *J Med Life* 11: 175–176.
94. *Ayache SS, Chalah MA* (2020) Transcranial Direct Current Stimulation and Migraine – the Beginning of a Long Journey. *J Clin Med* 9: 1194.
<https://doi.org/10.3390/jcm9041194>
95. *Ornello R, Caponnetto V, Ratti S, D'Aurizio G, Rosignoli C, Pistoia F, Ferrara M, Sacco S, D'Atri A* (2021) Which is the best transcranial direct current stimulation protocol for migraine prevention? A systematic review and critical appraisal of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 22: 144.
<https://doi.org/10.1186/s10194-021-01361-0>
96. *De Carvalho AC, Marques ALC, Ferreira LL, de Brito FX, Baptista AF, da Silva ML, da Silva JRT* (2022) Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: An Alternative Treatment of Chronic Migraine – a Systematic Review. *SN Compr Clin Med* 4: 188.
<https://doi.org/10.1007/s42399-022-01268-0>
97. *Ellens DJ, Levy RM* (2011) Peripheral Neuromodulation for Migraine Headache.
<https://doi.org/10.1159/000323890>
98. *Puledda F, Shields K* (2018) Non-Pharmacological Approaches for Migraine. *Neurotherapeutics* 15: 336–345.
<https://doi.org/10.1007/s13311-018-0623-6>
99. *Al-Kaisy A, Palmisani S, Carganillo R, Wesley S, Pang D, Rotte A, Santos A, Lambru G* (2022) Safety and Efficacy of 10 kHz Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Refractory Chronic Migraine: A Prospective Long-Term Open-Label Study. *Neuromodulation* 25: 103–113.
<https://doi.org/10.1111/NER.13465>
100. *Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB* (1967) Electrical Inhibition of Pain by Stimulation of the Dorsal Columns: Preliminary Clinical Report. *Anesth Analg* 46: 489.
101. *Melzack R, Wall PD* (1965) Pain mechanisms: A new theory. *Science* 150: 971–979.
<https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
102. *Barolat G* (1995) Current Status of Epidural Spinal Cord Stimulation. *Neurosurg Q* 5: 98.
103. *Simpson BA* (1991) Spinal cord stimulation in 60 cases of intractable pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 196–199.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.54.3.196>
104. *North RB, Roark GL* (1995) Spinal Cord Stimulation for Chronic Pain. *Neurosurg Clin N Am* 6: 145–155.
[https://doi.org/10.1016/S1042-3680\(18\)30483-2](https://doi.org/10.1016/S1042-3680(18)30483-2)
105. *Mingoli A, Sciacca V, Tamorri M, Fiume D, Sapienza P* (1993) Clinical Results of Epidural Spinal Cord Electrical Stimulation in Patients Affected with Limb-Threatening Chronic Arterial Obstructive Disease. *Angiology* 44: 21–25.
<https://doi.org/10.1177/000331979304400104>
106. *Harke H, Ladleif H-U, Rethage B, Grosser KD* (1993) Epidurale Rückenmarkstimulation bei therapieresistenter Angina pectoris. *Epidurale Rückenmarkstimulation Bei Ther Angina Pectoris* 42: 557–563.
107. *Kimura K, Mori Y* (1993) Anesthesia with epidural spinal cord stimulation-I). Its application to general anesthesia. *Masui* 42: 985–989.
108. *Richardson RR, Cerullo LJ, McLone DG, Gutierrez FA, Lewis V* (1979) Percutaneous epidural neurostimulation in modulation of paraplegic spasticity. *Acta Neurochir (Wien)* 49: 235–243.
<https://doi.org/10.1007/BF01808963>
109. *Pinter MM, Gerstenbrand F, Dimitrijevic MR* (2000) Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbosacral cord: 3. Control of spasticity. *Spinal Cord* 38: 524–531.
<https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101040>

110. *Gerasimenko YP, Lavrov IA, Courtine G, Ichiyama RM, Dy CJ, Zhong H, Roy RR, Edgerton VR* (2006) Spinal cord reflexes induced by epidural spinal cord stimulation in normal awake rats. *J Neurosci Methods* 157: 253–263.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2006.05.004>
111. *Мусиенко ПЕ, Горский ОВ, Килимник ВА, Козловская ИБ, Куртин Г, Эдджертон ВР, Герасименко ЮП* (2013) Регуляция позы и локомоции у децеребрированных и спинализованных животных. *Росс физиол журн им Сеченова* 99: 392–405. [*Musienko PE, Gorsky OV, Kilimnik VA, Kozlovskaya IB, Courtine G, Edgerton VR, Gerasimenko YP* (2013) Regulation of Posture and Locomotion in Decerebrated and Spinalized Animals. *Russ J Physiol* 99: 392–405. (In Russ)].
112. *Wenger N, Moraud EM, Gandar J, Musienko P, Capogrosso M, Baud L, Le Goff CG, Barraud Q, Pavlova N, Dominici N, Minev IR, Asboth L, Hirsch A, Duis S, Kreider J, Mortera A, Haverbeck O, Kraus S, Schmitz F, DiGiovanna J, van den Brand R, Bloch J, Detemple P, Lacour SP, Bézard E, Micera S, Courtine G* (2016) Spatiotemporal neuromodulation therapies engaging muscle synergies improve motor control after spinal cord injury. *Nat Med* 22: 138–145.
<https://doi.org/10.1038/nm.4025>
113. *Finnern MT, D'Souza RS, Jin MY, Abd-Elseyed AA* (2023) Cervical Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Headache Disorders: A Systematic Review. *Neuromodulation Technol Neural Interface* 26: 1309–1318.
<https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.10.060>
114. *Holsheimer J* (1998) Computer modelling of spinal cord stimulation and its contribution to therapeutic efficacy. *Spinal Cord* 36: 531–540.
<https://doi.org/10.1038/sj.sc.3100717>
115. *Rattay F, Minassian K, Dimitrijevic MR* (2000) Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbosacral cord: 2. quantitative analysis by computer modeling. *Spinal Cord* 38: 473–489.
<https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101039>
116. *Capogrosso M, Wenger N, Raspopovic S, Musienko P, Beauparlant J, Luciani LB, Courtine G, Micera S* (2013) A computational model for epidural electrical stimulation of spinal sensorimotor circuits. *J Neurosci* 33: 19326–19340.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1688-13.2013>
117. *Musienko PE, Pavlova NV, Selionov VA, Gerasimenko IP* (2009) Locomotion induced by epidural stimulation in decerebrate cat after spinal cord injury. *Biofizika* 54: 293–300.
118. *Musienko P, Heutschi J, Friedli L, den Brand R van, Courtine G* (2012) Multi-system neurorehabilitative strategies to restore motor functions following severe spinal cord injury. *Exp Neurol* 235: 100–109.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.08.025>
119. *Schomburg ED, Steffens H, Kniffki K-D* (1999) Contribution of group III and IV muscle afferents to multisensorial spinal motor control in cats. *Neurosci Res* 33: 195–206.
[https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(99\)00006-1](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(99)00006-1)
120. *Rossignol S, Dubuc R, Gossard J-P* (2006) Dynamic Sensorimotor Interactions in Locomotion. *Physiol Rev* 86: 89–154.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2005>
121. *Fuentes R, Petersson P, Siesser WB, Caron MG, Nicolelis MAL* (2009) Spinal Cord Stimulation Restores Locomotion in Animal Models of Parkinson's disease. *Science* 323: 1578–1582.
<https://doi.org/10.1126/science.1164901>
122. *Santana MB, Halje P, Simplicio H, Richter U, Freire MAM, Petersson P, Fuentes R, Nicolelis MAL* (2014) Spinal cord stimulation alleviates motor deficits in a primate model of Parkinson disease. *Neuron* 84: 716–722.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.08.061>
123. *Yadav AP, Nicolelis MAL* (2017) Electrical stimulation of the dorsal columns of the spinal cord for Parkinson's disease. *Mov Disord* 32: 820–832.
<https://doi.org/10.1002/mds.27033>
124. *Afanasenkau D, Kalinina D, Lyakhovetskii V, Tondera C, Gorsky O, Moosavi S, Pavlova N, Merkulyeva N, Kalueff AV, Minev IR, Musienko P* (2020) Rapid prototyping of soft bioelectronic implants for use as neuromuscular interfaces. *Nat Biomed Eng* 4: 1010–1022.
<https://doi.org/10.1038/s41551-020-00615-7>

-
125. *Shkorbatova P, Lyakhovetskii V, Pavlova N, Popov A, Bazhenova E, Kalinina D, Gorskii O, Musienko P* (2020) Mapping of the Spinal Sensorimotor Network by Transvertebral and Transcutaneous Spinal Cord Stimulation. *Front Syst Neurosci* 14.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.555593>
 126. *Courtine G, Gerasimenko Y, van den Brand R, Yew A, Musienko P, Zhong H, Song B, Ao Y, Ichiyama RM, Lavrov I, Roy RR, Sofroniew MV, Edgerton VR* (2009) Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. *Nat Neurosci* 12: 1333–1342.
<https://doi.org/10.1038/nn.2401>
 127. *van den Brand R, Heutschi J, Barraud Q, DiGiovanna J, Bartholdi K, Huerlimann M, Friedli L, Vollenweider I, Moraud EM, Duis S, Dominici N, Micera S, Musienko P, Courtine G* (2012) Restoring Voluntary Control of Locomotion after Paralyzing Spinal Cord Injury. *Science* 336: 1182–1185.
<https://doi.org/10.1126/science.1217416>
 128. *Dominici N, Keller U, Vallery H, Friedli L, van den Brand R, Starkey ML, Musienko P, Riener R, Courtine G* (2012) Versatile robotic interface to evaluate, enable and train locomotion and balance after neuromotor disorders. *Nat Med* 18: 1142–1147.
<https://doi.org/10.1038/nm.2845>

Studies on Mechanisms of Development and Electrostimulation Approaches to Migraine Therapy

**A. A. Kochneva^a, E. V. Gerasimova^a, D. R. Enikeev^{a, b}, S. P. Konovalova^a,
Y. I. Sysoev^{b, c}, A. V. Kalueff^{a, c} and P. E. Musienko^{a, d, e, *}**

^a*Department of Neurobiology, Scientific Center of Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory of Sirius, Russia*

^b*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

^c*Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

^d*Life Improvement by Future Technologies Center "LIFT", Moscow, Russia*

^e*FSBI "Federal Center for Brain and Neurotechnologies", Moscow, Russia*

^{*}*e-mail: musienko.pe@talantiuspeh.ru*

Migraine with its high prevalence, complex pathogenesis, including changes in the nervous, immune, cardiovascular systems, and limited effectiveness of drug treatment, is one of the urgent problems of modern medicine. The search for new pharmaceutical targets and development of pharmacological agents is required. Since the end of the 20th century, studies have shown the possible involvement of the brain's dopaminergic system in the pathogenesis of migraine. Migraine pain is often combined with premonitory yawning and drowsiness, accompanied by nausea and vomiting, postdromal drowsiness, euphoria and polyuria, which may be related to dopaminergic activity. The study of dopaminergic mechanisms of migraine development may form the basis of future drug lines for the therapy of cephalgia. One of the problems in modern clinical practice is the selection of therapy for the treatment and prevention of migraine. Excessive uncontrolled use of analgesics for pain attacks increases the risk of transition of episodic migraine into a chronic form. In this regard, recently great importance has been given to the study of non-drug treatment methods, among which neuromodulation occupies a special place. Electrical stimulation of the cervical spinal cord has shown high efficacy in chronic migraine in the clinic, but the mechanisms of migraine neuromodulation have not been determined. This review describes the current understanding of the role of dopamine in the development of migraine, considers a new experimental model for studying the mechanisms of its development – animals with dopaminergic dysregulation, with dopamine transporter knockout (DAT-KO), describes possible mechanisms, prerequisites and experience of using spinal electrical stimulation for the treatment of migraine.

Keywords: migraine, dopamine, cortical spreading depression, experimental models of migraine, spinal neuromodulation