



© СС 0 А. Ю. Соколов, О. А. Любашина, 2022
УДК 612.826.4 : [612.397.23 + 615.213]
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-55-64

А. Ю. Соколов^{1, 2*}, О. А. Любашина^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

ВЕНТРАЛЬНОЕ ЗАДНЕМЕДИАЛЬНОЕ ЯДРО ТАЛАМУСА КАК НЕЙРОАНАТОМИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ АНТИЦЕФАЛГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ И МЕТАМИЗОЛА

Поступила в редакцию 17.06.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Вальпроевая кислота и метамизол широко используются в лечении первичных головных болей, однако, несмотря на доказанную клиническую эффективность, нейрофизиологический механизм их терапевтического действия недостаточно изучен. Вентральное заднемедиальное ядро таламуса (ВЗМЯ) служит высшим надсегментарным релейным центром для передачи восходящей ноцицептивной информации от краниальных структур в кору и рассматривается как одна из вероятных нейроанатомических мишеней действия антицефалгических препаратов.

Цель — изучение влияния вальпроата и метамизола на возбудимость нейронов ВЗМЯ.

Методы и материалы. В острых контролируемых опытах на наркотизированных крысах ($n = 31$) оценивали эффект внутривенного назначения в кумулятивном режиме (трехкратное введение фиксированной дозы через каждые 30 мин) вальпроата ($n = 8$, 100 мг/кг · 3) и метамизола ($n = 16$, 150 мг/кг · 3) на внеклеточно зарегистрированную фоновую и вызванную электростимуляцией *dura mater* активность конвергентных клеток ВЗМЯ.

Результаты. Вальпроат во всех опытах значимо угнетал спонтанную активность нейронов ВЗМЯ и их ответы на дуральное электрораздражение. Метамизол обладал аналогичным действием более чем в половине случаев, тогда как 44 % исследованных таламических клеток не реагировали на его инфузию.

Заключение. Одним из компонентов нейрофизиологического механизма антицефалгического действия вальпроевой кислоты и метамизола может являться торможение ноцицептивной трансмиссии на уровне таламуса за счет подавления возбудимости менингеально-чувствительных нейронов ВЗМЯ.

Ключевые слова: головная боль, мигрень, электростимуляция, тройничный нерв, таламус, вальпроевая кислота, метамизол, нейрональная активность

Для цитирования: Соколов А. Ю., Любашина О. А. Вентральное заднемедиальное ядро таламуса как нейроанатомическая мишень антицефалгического действия вальпроевой кислоты и метамизола. *Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2022;29(3):55–64. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-55-64.

* Автор для связи: Алексей Юрьевич Соколов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com.

Alexey Yu. Sokolov^{1, 2*}, Olga A. Lyubashina^{1, 2}

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

VENTRAL POSTEROMEDIAL NUCLEUS OF THE THALAMUS AS A NEUROANATOMICAL TARGET FOR THE ANTICEPHALALGIC ACTION OF VALPROIC ACID AND METAMIZOLE

Received 17.06.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Introduction. Valproic acid and metamizole are widely used in the treatment of primary headaches. However, despite the drugs' proven clinical efficacy, the neurophysiological mechanisms underlying their therapeutic action are poorly un-

derstood. The ventral posteromedial nucleus of the thalamus (VPM) serves as the highest suprasegmental relay center for transmitting ascending nociceptive information from the cranial structures to the cerebral cortex and is considered as a potential neuroanatomical target for anticephalgic drugs.

The objective of the study was to evaluate the action of valproate and metamizole on the excitability of the VPM thalamic neurons.

Methods and materials. In acute controlled experiments on anesthetized rats ($n = 31$), we studied the action of cumulative dosing (three fixed dose injections every 30 minutes) of intravenously administered valproate ($n = 8$, 100 mg/kg x 3) or metamizole ($n = 16$, 150 mg/kg · 3) on extracellularly recorded background and dura mater electrical stimulation-evoked activities of the convergent VPM neurons.

Results. In all experiments, intravenous valproate significantly inhibited both background activity of the VPM neurons and their responses to dural electrostimulation. Metamizole had a similar action in more than half of the cases, whereas 44 % of the examined thalamic cells (7 out of 16) did not react to its infusion.

Conclusion. One of the main neurophysiological mechanisms underlying anticephalgic action of valproic acid and metamizole may be inhibition of the nociceptive transmission at the thalamic level due to the drugs-induced suppression of the meningeal-sensitive VPM neurons excitability.

Keywords: headache, migraine, electrical stimulation, trigeminal nerve, thalamus, valproic acid, metamizole, neuronal activity

For citation: Sokolov A. Yu., Lyubashina O. A. Ventral posteromedial nucleus of the thalamus as a neuroanatomical target for the anticephalgic action of valproic acid and metamizole. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):55–64. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-55-64.

* **Corresponding author:** Alexey. Yu. Sokolov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

По примерным оценкам, первичными, т. е. возникающими без видимой органической причины, головными болями (ГБ), к числу которых относят головную боль напряжения (ГБН), мигрень, группу тригеминальных автономных цефалгий и так называемые «прочие» ГБ, в той или иной степени страдает не менее трети населения планеты [1–3].

Известно, что общим основным звеном патогенеза различных ГБ является активация тройничного нерва, сопровождающаяся формированием восходящего ноцицептивного потока по тригемино-таламо-кортикальному пути [4]. Тройничный нерв представляет собой основную нейросенсорную структуру головы и образует с краниальными сосудами, включая менингеальные артерии и вены, так называемую тригемино-васкулярную систему, нарушению работы которой придается важное значение в патофизиологии первичных цефалгий, прежде всего, мигрени [1, 3, 5].

Аксоны нейронов спинального тригеминального ядра формируют восходящие связи с различными субкортикальными областями мозга, однако их главной надсегментарной проекцией является таламус, который служит последней релейной инстанцией в передаче ноцицептивного сигнала соматосенсорным зонам коры [6, 7]. Нейроанатомическими [8, 9] и нейрофизиологическими [10–12] исследованиями на животных установлено, что одной из основных таламических структур, получающих афферентацию от черепно-лицевого региона, является вентральное заднемедиальное ядро (ВЗМЯ) вентробазального комплекса, содержащее нейроны 3-го порядка в цепи проведения чувствительной информации от интра- и экстракраниальных тканей к коре. Данные нейровизуализации, полученные с помощью позитронно-эмиссионной или магнитно-резонансной томографии у пациен-

тов во время приступов головной боли, подтверждают непосредственное участие этого образования в патогенезе мигрени [12–14].

ВЗМЯ нередко рассматривается как одна из мишеней терапевтического действия различных лекарственных средств с антицефалгическими свойствами, причем как превентивного, так и abortивного рядов. Действительно, в серии нейрофизиологических экспериментов было показано, что спайковая активность таламо-кортикальных нейронов ВЗМЯ угнетается пропранололом и атенололом [10], налтриптаном [11], топираматом [15] и олцегепантом [16] при различных способах их введения. Это свидетельствует о том, что одним из компонентов фармакодинамики указанных препаратов при лечении мигрени является торможение проведения ноцицептивной информации по тригемино-таламо-кортикальному пути на уровне таламических ядер.

Вальпроевая кислота — хорошо известный антиконвульсант с большим опытом успешного клинического применения как для профилактики [17, 18], так и для купирования [19] мигренозного приступа. В российских [20], европейских [21] и американских [22] клинических руководствах по лечению мигрени вальпроат рекомендуется к применению в качестве превентивного средства первой линии терапии. Препарат используется в том числе и в педиатрической практике [23, 24] и нередко выступает в качестве активного компаратора при изучении иных средств для лечения цефалгий [25, 26].

Производное пиразолона метамизол — доступный и дешевый ненаркотический анальгетик, широко использующийся в странах Восточной Европы, Латинской Америки и России для лечения болевых синдромов различной локализации, в частности, ГБ [27, 28]. Результаты клинических

исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности этого препарата для купирования атаки мигрени [29–31] и ГБН [32]. По своей антицефалгической активности метамизол сопоставим с хлорпромазином, метоклопрамидом, парацетамолом и ибупрофеном [31, 32], что вполне позволяет ставить этот анальгетик в один ряд с препаратами, рекомендованными для abortивной терапии мигрени [3, 20–22] и ГБН [1].

Однако, несмотря на доказанную клиническую эффективность вальпроата и метамизола как средств лечения цефалгий, точный механизм их терапевтического действия при этих заболеваниях недостаточно изучен, что, вероятно, является следствием дефицита экспериментальных работ на эту тему.

Принимая во внимание описанную выше важную роль ВЗМЯ в нейробиологии ГБ, целью работы явилось изучение эффектов вальпроата и метамизола на электрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции, суть которой заключается во внеклеточной микроэлектродной регистрации фоновой спайковой активности нейронов тригемино-таламо-кортикального пути и их ответов на электростимуляцию твердой мозговой оболочки (ТМО). Указанная методика основана на современном понимании патофизиологии цефалгий [4, 5, 7] и единодушно признается ведущими экспертами как информативный способ имитации и исследования в эксперименте на животных нейробиологических процессов, характерных для ГБ в целом, и мигрени в частности. Высокая предикционная валидность модели дает возможность с определенной уверенностью транслировать полученные на ней результаты в реальную клиническую практику. С другой стороны, хорошая информативность этой методики позволяет проводить обратную трансляцию данных, т. е. из клиники в эксперимент, и изучать нейрональные механизмы действия эффективных антицефалгических препаратов и физиотерапевтических способов лечения ГБ [33].

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование проводили на наркотизированных уретаном (*ICN Biomedicals*, США; 0,8 г/кг, в/б) и α -хлоралозой (*MP Biomedicals*, США; 0,06 г/кг, в/б) самцах крыс линии «Вистар» ($n=31$) массой 280–380 г. Условия содержания животных и их использования в экспериментах соответствовали этическим принципам, изложенным в Директиве 2010/63/EU Европарламента и были одобрены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Операционная подготовка животного заключалась в катетеризации бедренных вены и артерии, трахеостомии и двусторонней краниотомии в теменной области, причем слева ТМО сохранялась

для последующей электростимуляции, а справа — иссекалась с целью обеспечения беспрепятственного введения микроэлектрода в таламус. Хирургический этап опыта завершался фиксацией головы животного в стереотаксической раме и установкой стимулирующего (слева) и регистрирующего (справа) электродов.

После миорелаксации (пипекурония бромид, *Gedeon Richter*, Венгрия; 1,2 мг/кг, в/в) и перевода животного на искусственную вентиляцию легких осуществляли поиск конвергентных нейронов ВЗМЯ, имеющих фоновую спайковую активность и отвечающих как на электрическую стимуляцию ТМО (0,3–0,6 мА; 300–500 мкс; 0,3 Гц), так и на механическое тактильное раздражение контралатеральных кожных рецептивных полей лицевой поверхности морды (волоски фон Фрея 3–60 г). Для этого с использованием дистанционно управляемого микропогружателя с шагом 4 мкм производилось перемещение регистрирующего электрода в пределах стереотаксических координат ядра. Отводимая нейрональная активность после усиления и оцифровки поступала в компьютер; ее визуализация, а также первичная обработка в виде построения гистограмм и управление стимуляцией ТМО осуществлялись в режиме реального времени с помощью специального авторского программного обеспечения.

Оценку ответов нейронов на электрораздражение ТМО производили по перистимульным гистограммам с постстимульной эпохой анализа длительностью 50 мс. Гистограммы накапливали по 20 последовательным реализациям одиночного электрического раздражения ТМО с частотой следования 1 стимул в 3 с. Спонтанную нейрональную активность оценивали по гистограммам, накопленным в режиме псевдостимуляции, при котором программа — без подачи электрического стимула — анализировала число спайков в каждом из 50 следующих друг за другом с частотой 1 Гц отрезков непрерывной осциллограммы фоновой активности нейрона длительностью 500 мс.

Вальпроат натрия («Конвулекс», *Gerot Pharmazeutika*, Австрия) и метамизол натрия («Анальгин», «Фармстандарт», Россия) вводили внутривенно в кумулятивном режиме (трехкратное введение фиксированной дозы через каждые 30 мин: для вальпроата — по 100 мг/кг ($n=8$), для метамизола — по 150 мг/кг ($n=16$)). Контрольная группа ($n=7$) получала внутривенно по аналогичной схеме эквивалентные объемы (0,9 мл) физиологического раствора. В каждом случае исходный, т. е. до введения вальпроата, метамизола или физраствора, уровень фоновой активности нейронов ВЗМЯ и их ответов на электростимуляцию ТМО оценивали троекратно с интервалом 5 мин (–10, –5, 0 мин). При наличии сравнительно устойчивых исходных показателей животному вводили исследуемый препарат или физраствор, эффекты которых на

нейрональную активность контролировали через каждые 5–10 мин после их инфузии. На каждом животном регистрировали только один нейрон или нейрональный кластер.

На протяжении всего опыта осуществляли постоянный мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, ректальной температуры, параметров вентиляции легких и поддерживали должный уровень анестезии и миорелаксации. Эвтаназию осуществляли в/в-введением уретана в дозе >3 г/кг.

Результаты первичного преобразования данных импортировали в программные пакеты «Origin 7.5» (OriginLab, США) и «GraphPad InStat 3.02» (GraphPad Software, США), с помощью которых производили статистическую обработку и графическое оформление результатов экспериментов. Полученные при записи гистограмм частотные характеристики нейрональной активности представляли в виде числа импульсов, либо в секунду (для фоновой активности), либо в пересчете на один электрический стимул (для нейрональных ответов), и нормализовали в проценты относительно исходных значений. В тексте и на рисунках данные представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Для определения значимости полученных результатов использовали непараметрические тесты.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общие свойства зарегистрированных нейронов. В серии опытов была зарегистрирована активность 31 нейрона латеральной части правого ВЗМЯ. Отобранные для исследования клетки локализовались в области ядра в пределах следующих координат: 2,5–4,0 мм каудальнее брегмы, 2,5–3,3 мм правее средней линии, на глубине 4,6–6,3 мм от поверхности мозга. Все нейроны получали контралатеральные конвергентные афферентные входы от ТМО и кожных рецептивных полей, расположенных на вибриссной подушке, спинке и кончике носа, верхней губе и нижней челюсти и по своим нейрофизиологическим свойствам классифицировались как клетки широкого динамического диапазона. Нейроны характеризовались преимущественно пачечной фоновой активностью с частотой 5–28 (в среднем $(11,2 \pm 2,1)$) спайков/с. Все клетки отвечали на одиночную электрическую стимуляцию ТМО паттерном из 4–12 разрядов (в среднем $(7,2 \pm 1,0)$ спайков/стимул) со средней латентностью $(12,1 \pm 0,3)$ мс. Нейроны основных и контрольной групп исходно не различались ни по частоте спонтанных импульсов ($P=0,36$, KW=3,22, тест Крускала – Уоллиса), ни по интенсивности ответа на электростимуляцию ТМО ($P=0,19$, KW=4,81, тест Крускала – Уоллиса).

Эффект кумулятивного введения вальпроевой кислоты на активность нейронов ВЗМЯ. В отли-

чие от назначения физиологического раствора, который не оказывал существенного влияния на зарегистрированные нейроны ($P=0,23$, Fr=15,2, тест Фридмана), инфузия вальпроата во всех экспериментах сопровождалась выраженным прогрессирующим подавлением фоновой активности таламических клеток ($P=0,0006$, Fr=34,3, тест Фридмана). Уже через 5 мин после первого введения препарата средняя частота спонтанных разрядов снизилась до (49 ± 17) % от исходного уровня ($P=0,02$, тест Вилкоксона); это значение было существенно ниже соответствующего показателя контрольной группы в той же временной точке ($P=0,04$, U=12,0, тест Манна – Уитни). Изменения спонтанной активности после второго и третьего введения вальпроата (на 30 и 60 мин) развивались по схожему сценарию и к концу эксперимента (90 мин) средняя частота фоновых разрядов уменьшилась до (34 ± 10) %, что значимо отличалось от контроля ($P=0,02$, U=10,0, тест Манна – Уитни) и исходных значений ($P=0,0001$, тест Вилкоксона) (рис. 1, а).

Кроме того, введение препарата достоверно подавляло ответы таламических клеток на электростимуляцию ТМО ($P<0,0001$, Fr=40,1, тест Фридмана), в то время как инфузия физраствора не приводила к каким-либо их существенным изменениям. В целом индуцированное вальпроатом торможение вызванной активности было схожим с таковым частоты фоновых спайков, но было менее выражено, хотя и прогрессировало с более четкой периодичностью. Так, через 5 мин после первой инфузии вальпроата частота вызванных разрядов снизилась до (77 ± 4) % от исходного уровня ($P=0,008$, тест Вилкоксона), что существенно отличалось от контроля ($P=0,04$, U=13,0, тест Манна – Уитни). Через 10 мин после третьей инфузии вальпроата частота вызванных разрядов составила (46 ± 9) % от исходных значений, а к окончанию эксперимента (90 мин) – (49 ± 12) % ($P=0,002$, тест Вилкоксона), что также значимо ($P=0,01$, U=9,0, тест Манна – Уитни) отличалось от показателей контрольной группы (рис. 1, б).

Эффект кумулятивного введения метамизола на активность нейронов ВЗМЯ. Инфузия метамизола у 9 из 16 исследуемых нейронов (56 % случаев) вызвала существенное ($P<0,0001$, Fr=42,5, тест Фридмана) угнетение фоновой активности. Спустя 10 мин после введения первой дозы частота фоновых разрядов понизилась до (61 ± 12) % от исходных значений ($P=0,02$, тест Вилкоксона), что достоверно отличалось от контроля в аналогичной точке времени эксперимента ($P=0,008$, U=7,0, тест Манна – Уитни). Введение второй и третьей доз метамизола сопровождалось в целом стабилизацией состояния угнетения фоновой активности с незначительными флуктуациями ее показателей вплоть до конца регистрации. Вместе с тем 7 нейронов основной группы (44 %) не продемонстрировали

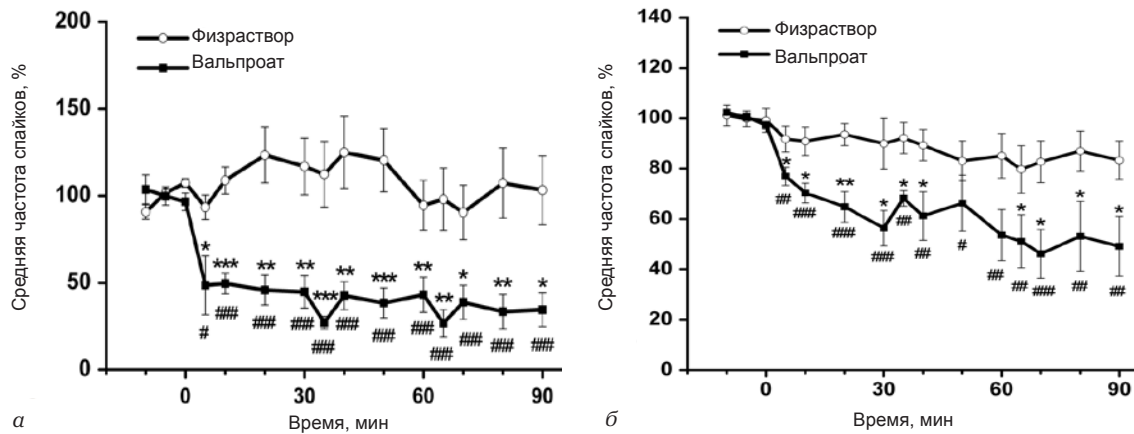


Рис. 1. Эффект кумулятивного введения вальпроевой кислоты на фоновую активность нейронов ВЗМЯ (а) и их ответы на электрическую стимуляцию ТМО (б): здесь и далее *, ** и *** $P < 0,05$; $0,01$ и $0,001$ соответственно, по сравнению с контрольной группой (тест Манна – Уитни); #, ## и ### $P < 0,05$; $0,01$ и $0,001$ соответственно, по сравнению с исходными значениями (тест Вилкоксона)

Fig. 1. The action of cumulative infusion of valproic acid on the background activity of VPM neurons (a) and their responses to dural electrical stimulation (б): here and further *, ** and *** at $P < 0,05$; $0,01$ and $0,001$, respectively, compared with the control (Mann – Whitney test); #, ## and ### at $P < 0,05$; $0,01$ and $0,001$, respectively, compared with baseline values (Wilcoxon test)

существенных изменений фоновой активности после кумулятивного назначения метамизола ($P = 0,95$, $Fr = 5,3$, тест Фридмана). В каждой из временных точек эксперимента частота их спонтанных разрядов была сопоставима с исходными показателями до введения препарата ($P > 0,05$, тест Вилкоксона) и значимо не отличалась от контроля ($P > 0,05$, тест Манна – Уитни) (рис. 2, а).

Таким образом, на основании наличия или отсутствия реакции исследуемых нейронов в виде подавления их фоновой активности в ответ на введение препарата, были выделены две популяции: «метамизол-чувствительные» (респондеры, $n = 9$) и «метамизол-индифферентные» (нон-респондеры, $n = 7$) клетки. Важно отметить, что нейроны указанных подгрупп существенно не различались ни по исходной частоте спонтанных разрядов, ни по особенностям анатомической локализации в ядре, формируя исходно однородную группу.

В отличие от физиологического раствора, введение которого не сопровождалось существенными изменениями вызванной электрической стимуляцией ТМО активности нейронов ВЗМЯ ($P = 0,45$, $Fr = 11,9$, тест Фридмана), у 9 клеток «метамизол-чувствительной» популяции назначение метамизола вызывало значимое подавление ответов на указанное раздражение ($P < 0,0001$, $Fr = 57,5$, тест Фридмана). При этом, по сравнению с плавной «L-образной» динамикой торможения фоновой активности, четкий «ступенчатый» характер угнетения нейрональных ответов отчетливее соответствовал трехшаговому протоколу инфузий препарата (рис. 2, б).

Так, через 5 мин после назначения первой дозы метамизола, частота вызванных спайков понизилась до $(74 \pm 9)\%$ от исходного уровня ($P = 0,03$, тест Вилкоксона), что, впрочем, значимо не отличалось от соответствующих по времени контрольных зна-

чений ($P = 0,54$, $U = 25,0$, тест Манна – Уитни). А в конце регистрации (90 мин с момента первой инфузии) средняя плотность ответа составляла $(30 \pm 8)\%$ от исходного уровня ($P < 0,0001$, тест Вилкоксона), что существенно отличалось от показателей контрольной группы в соответствующей временной точке ($P = 0,0001$, $U = 0,0$, тест Манна – Уитни).

В то же время «метамизол-индифферентные» нейроны не продемонстрировали каких-либо явных изменений вызванной электростимуляцией ТМО активности после введения метамизола ($P = 0,43$, $Fr = 12,2$, тест Фридмана) (рис. 2, б).

В проведенном исследовании было показано, что внутривенное введение вальпроевой кислоты и метамизола может сопровождаться угнетением фоновой спайковой активности нейронов ВЗМЯ таламуса и их ответов на электрическую стимуляцию ТМО. ВЗМЯ является высшей субкортикальной релейной структурой, модулирующей проведение сенсорной информации от экстра- и интракраниальных рецепторов по тригемино-таламо-кортикальному пути [8, 9]. Очевидно, что уменьшение возбудимости составляющих его клеток будет приводить к нарушению передачи в кору ноцицептивного потока, возникающего при активации системы тройничного нерва – ключевого процесса, лежащего в основе патогенеза ГБ [4, 5].

По всей видимости, вальпроат способен подавлять нейрональную активность различными нейробиохимическими механизмами, которые достаточно широко освещались в литературе. Несмотря на разнообразие мнений относительно влияния вальпроата на ионные каналы мембран, системы внутриклеточных мессенджеров, транскрипцию генов, высвобождение возбуждающих аминокислот и обмен моноаминов, большинство авторов сходятся в понимании того, что основным

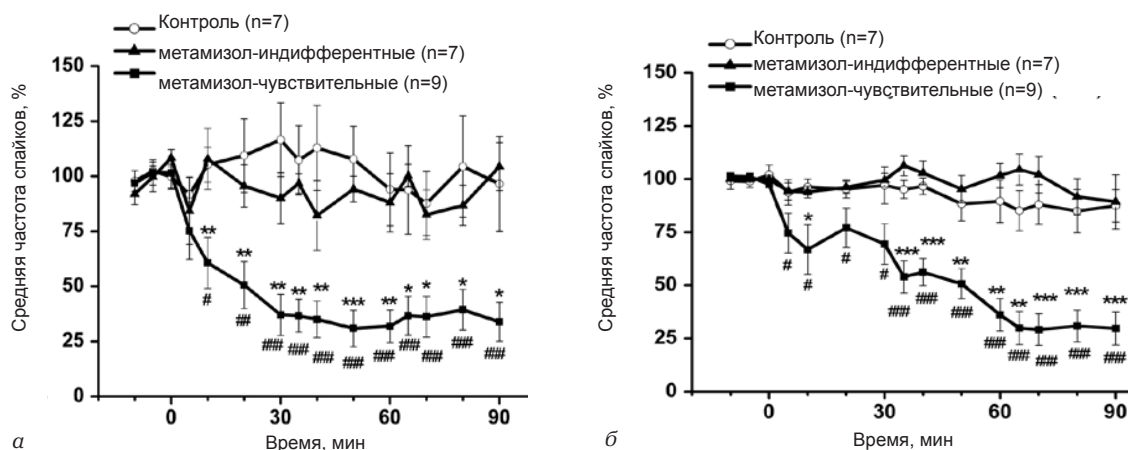


Рис. 2. Эффект кумулятивного введения метамизола на фоновую активность нейронов ВЗМЯ (а) и их ответы на электрическую стимуляцию ТМО (б)

Fig. 2. The action of cumulative infusion of metamizole on the background activity of VPM neurons (a) and their responses to dural electrical stimulation (b)

нейрофармакологическим эффектом препарата, объясняющим практически все его терапевтические свойства, является усиление медиации ГАМК в центральной нервной системе (ЦНС) [34, 35]. Предполагается превалирование роли ГАМК-А-рецепторов, по сравнению с их ГАМК-В-подтипом, в обеспечении эффектов вальпроата и обсуждается даже его прямое ГАМК-А-агонистическое действие, причем в релятивных мигрени моделях на животных эффект вальпроата всегда отменялся бикикуллином, но не факлофеном [36–38].

Что касается метамизола, то в обеспечении его обезболивающего действия показано участие опиоидергической системы [39], обсуждается посредническая роль каннабиноидных рецепторов [40, 41] и монооксида азота [42]. Также установлено, что метамизол редуцирует TRPA1-вызванное высвобождение CGRP из отростков первичных сенсорных нейронов [43], что является чрезвычайно интересным моментом в свете представлений о ключевой роли этого нейропептида в патогенезе мигрени [3, 5]. Однако основным фармакологическим эффектом метамизола, определяющим его, точнее, его активных метаболитов, антиноцицептивные свойства, является угнетение синтеза простагландинов как в ЦНС, так и на периферии за счет блокады различных изоформ циклооксигеназы (ЦОГ); при этом нередко отмечается преимущественная селективность препарата в отношении ЦОГ-3 на фоне сравнительно умеренного ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, хотя единого мнения на эту тему нет [44–46].

Известно, что обладающие схожей фармакодинамикой нестероидные противовоспалительные средства, например, ацетилсалициловая кислота, кеторолак, диклофенак, равно как и анальгетик-антипиретик парацетамол, являются эффективными средствами для купирования приступа мигрени и ГБН [1–3]. На электрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции было

показано, что неселективные ЦОГ-ингибиторы кеторолак, индометацин и напроксен реверсируют развитие периферической и центральной сенситизации в системе тройничного нерва, уменьшая возбудимость клеток Гассерова ганглия [47] и спинального ядра [48, 49] соответственно, что во многом объясняет антицефалгические свойства этих агентов. В свою очередь, полученные в настоящей работе данные демонстрируют, что эффективность метамизола как средства abortивного лечения ГБ может быть связана с подавлением активности таламических «тригемино-васкулярных» нейронов 3-го порядка.

Вместе с тем было выявлено, что не все нейроны основной группы одинаково реагируют на метамизол. Так, 7 (44 %) из 16 исследованных клеток не изменяли интенсивность своего ответа на дуральную электростимуляцию, формируя «метамизол-нечувствительную» популяцию; частота их спонтанных разрядов также оставалась стабильной после введения препарата и была сопоставима с контролем и исходными показателями на протяжении всего эксперимента. Интересно, что нейроны двух выявленных популяций не отличались друг от друга ни по нейрофизиологическим свойствам — все клетки широкого динамического диапазона, ни по особенностям анатомической локализации в ядре, ни по исходным значениям спайковой активности до назначения препарата — причем как фоновой, так и вызванной, формируя исходно однородную группу. По всей видимости, нечувствительность к метамизолу была обусловлена некими внутренними причинами, т. е. индивидуальными особенностями отдельных исследуемых клеток, выявление которых может стать целью дополнительной серии экспериментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, одним из компонентов механизма антицефалгического действия вальпроевой

кислоты и метамизол может являться угнетение ноцицептивного трафика на уровне таламуса за счет подавления возбудимости менингеально-сенситивных нейронов ВЗМЯ. Существование «метамизол-индифферентных» нейронов вполне согласуется с умеренной анальгетической активностью препарата в реальной клинической практике и в некоторой мере объясняет определенную избирательность его терапевтического действия среди пациентов с первичными ГБ.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ashina S., Mitsikostas D. D., Lee M. J. et al. Tension-type headache // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 24. Doi: 10.1038/s41572-021-00257-2.
2. Robbins M. S. Diagnosis and Management of Headache: A Review // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, № 18. – P. 1874–1885. Doi: 10.1001/jama.2021.1640.
3. Ferrari M. D., Goadsby P. J., Burstein R. et al. Migraine // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 2. Doi: 10.1038/s41572-021-00328-4.
4. Edvinsson J. C. A., Viganò A., Alekseeva A. et al. European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). The fifth cranial nerve in headaches // *J. Headache Pain*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 65. Doi: 10.1186/s10194-020-01134-1.
5. Ashina M., Hansen J. M., Do T. P. et al. Migraine and the trigeminovascular system – 40 years and counting // *Lancet Neurol*. – 2019. – Vol. 18, № 8. – P. 795–804. Doi: 10.1016/S1474-4422(19)30185-1.
6. Nosedà R., Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain // *Pain*. – 2013. – Vol. 154, Suppl. 1. Doi: 10.1016/j.pain.2013.07.021.
7. Brain structure and function related to headache: Brainstem structure and function in headache / M. Vila-Pueyo, J. Hoffmann, M. Romero-Reyes, S. Akerman // *Cephalalgia*. – 2019. – Vol. 39, № 13. – P. 1635–1660. Doi: 10.1177/0333102418784698.
8. Edvinsson L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches // *Cephalalgia*. – 2011. – Vol. 31, № 6. – P. 737–747. Doi: 10.1177/0333102411398152.
9. Nosedà R., Jakubowski M., Kainz V. et al. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms // *J. Neurosci*. – 2011. – Vol. 31, № 40. – P. 14204–14217. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.3285-11.2011.
10. Shields K. G., Goadsby P. J. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? // *Brain*. – 2005. – Vol. 128, Pt. 1. – P. 86–97. Doi: 10.1093/brain/awh298.
11. Shields K. G., Goadsby P. J. Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: a migraine target? // *Neurobiol. Dis*. – 2006. – Vol. 23, № 3. – P. 491–501. Doi: 10.1016/j.nbd.2006.04.003.
12. Burstein R., Jakubowski M., Garcia-Nicas E. et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia // *Ann. Neurol*. – 2010. – Vol. 68, № 1. – P. 81–91. Doi: 10.1002/ana.21994.
13. Russo A., Silvestro M., Tedeschi G. et al. Physiopathology of Migraine: What Have We Learned from Functional Imaging? // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. – 2017. – Vol. 17, № 12. – P. 95. Doi: 10.1007/s11910-017-0803-5.
14. Kim Y. E., Kim M. K., Suh S. I. et al. Altered trigeminothalamic spontaneous low-frequency oscillations in migraine without aura: a resting-state fMRI study // *BMC Neurol*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 342. Doi: 10.1186/s12883-021-02374-7.
15. Andreou A. P., Goadsby P. J. Topiramate in the treatment of migraine: a kainate (glutamate) receptor antagonist within the trigeminothalamic pathway // *Cephalalgia*. – 2011. – Vol. 31, № 13. – P. 1343–13458. Doi: 10.1177/03331024111418259.
16. Summ O., Charbit A. R., Andreou A. P. et al. Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus // *Brain*. – 2010. – Vol. 133, № 9. – P. 2540–2548. Doi: 10.1093/brain/awq224.
17. Cui X. Y., Sun S. M., Liu J. et al. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2020. – Vol. 24, № 10. – P. 5734–5741. Doi: 10.26355/eurrev_202005_21365.
18. Riggins N., Ehrlich A., Sawhney H. et al. Retrospective Chart Review of Intravenous Valproate Sodium as a Preventive Treatment for Patients With Chronic Migraine // *Headache*. – 2020. – Vol. 60, № 3. – P. 617–620. Doi: 10.1111/head.13756.
19. Wang F., Zhang H., Wang L. et al. Intravenous sodium valproate for acute migraine in the emergency department: A meta-analysis // *Acta Neurol. Scand*. – 2020. – Vol. 142, № 6. – P. 521–530. Doi: 10.1111/ane.13325.
20. Filatova E. G., Osipova V. V., Tabeeva G. R. et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. – 2020. – № 12. – P. 4–14. Doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14.
21. Steiner T. J., Jensen R., Katsarava Z. et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) : on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache // *J. Headache Pain*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 57. Doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.
22. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice [published correction appears in *Headache*. 2019;59(4):650–651] // *Headache*. – 2019. – Vol. 59, № 1. – P. 1–18. Doi: 10.1111/head.13456.
23. Amanat M., Togha M., Agah E. et al. Cinnarizine and sodium valproate as the preventive agents of pediatric migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial // *Cephalalgia*. – 2020. – Vol. 40, № 7. – P. 665–674. Doi: 10.1177/0333102419888485.
24. Pavitt S., Gelfand A. A., Zorrilla N. et al. Efficacy and Safety of Repetitive Intravenous Sodium Valproate in Pedi-

atric Patients With Refractory Chronic Headache Disorders: A Retrospective Review // *Pediatr. Neurol.* – 2022. – № 128. – P. 52–57. Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.008.

25. Khani S., Hejazi S. A., Yaghoubi M. et al. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial // *J. Headache Pain.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 21. Doi: 10.1186/s10194-021-01234-6.

26. Dogruyol S., Gur S. T. A., Akbas I. et al. Intravenous ibuprofen versus sodium valproate in acute migraine attacks in the emergency department: A randomized clinical trial // *Am. J. Emerg. Med.* – 2022. – № 55. – P. 126–132. Doi: 10.1016/j.ajem.2022.02.046.

27. Reist L., Erlenwein J., Meissner W. et al. Dipyrone is the preferred nonopioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries // *Eur. J. Pain.* – 2018. – Vol. 22, № 6. – P. 1103–1112. Doi: 10.1002/ejp.1194.

28. Szejder H., Amand C., Stewart A. et al. Real world evidence of the use of metamizole (dipyrone) by the Brazilian population. A retrospective cohort with over 380,000 patients // *Einstein (Sao Paulo)*. – 2022. – № 20. – P. eAO6353. Doi: 10.31744/einstein_journal/2022AO6353.

29. Krymchantowski A., Jevoux C., Silva-Néto R. P. et al. Migraine Treatment in Emergency Departments of Brazil: A Retrospective Study of 2 Regions // *Headache*. – 2020. – Vol. 60, № 10. – P. 2413–2420. Doi: 10.1111/head.13999.

30. Navarro-Pérez M. P., Ballesta-Martínez S., Rodríguez-Montolio J. et al. Acute migraine management in the emergency department: experience from a large Spanish tertiary hospital // *Intern Emerg Med.* – 2021. – Vol. 16, № 8. – P. 2243–2249. Doi: 10.1007/s11739-021-02698-9.

31. Genizi J., Lahoud D., Cohen R. Migraine abortive treatment in children and adolescents in Israel // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 7418. Doi: 10.1038/s41598-022-11467-3.

32. Weinman D., Nicastro O., Akala O. et al. Parenteral treatment of episodic tension-type headache: a systematic review // *Headache*. – 2014. – Vol. 54, № 2. – P. 260–268. Doi: 10.1111/head.12287.

33. Dolgorukova A., Sokolov A. Y. Electrophysiological model of trigeminovascular nociception as a tool for experimental study of migraine pharmacotherapy // *Russian journal of pain*. – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 31–38. (In Russ.). Doi: <https://doi.org/10.17116/pain20211903131>.

34. Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? // *Cell Mol Life Sci.* – 2007. – Vol. 64, № 16. – P. 2090–2103. Doi: 10.1007/s00018-007-7079-x.

35. Terbach N., Williams R. S. Structure-function studies for the panacea, valproic acid // *Biochem. Soc. Trans.* – 2009. – Vol. 37, Pt 5. – P. 1126–1132. Doi: 10.1042/BST0371126.

36. Lee W. S., Limmroth V., Ayata C. et al. Peripheral GABA-A receptor-mediated effects of sodium valproate on dural plasma protein extravasation to substance P and trigeminal stimulation // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 116, № 1. – P. 1661–1667. Doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb16388.x.

37. Cutrer F. M., Limmroth V., Ayata G. et al. Attenuation by valproate of c-fos immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis induced by intracisternal capsaicin // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 116, № 8. – P. 3199–3204. Doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb15124.x.

38. Andreou A. P., Shields K. G., Goadsby P. J. GABA and valproate modulate trigeminovascular nociceptive transmission in the thalamus // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – Vol. 37, № 2. – P. 314–323. Doi: 10.1016/j.nbd.2009.10.007.

39. Gorgiladze T., Nozadze I., Abzianidze E. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs's antinociception mediated by the opioid mechanism in the nucleus raphe magnus // *Georgian Med News*. – 2017. – № 265. – P. 99–104.

40. Crunfli F., Vilela F. C., Giusti-Paiva A. Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyrone // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2015. – Vol. 42, № 3. – P. 246–255. Doi: 10.1111/1440-1681.12347.

41. Goncalves Dos Santos G., Li R., Ng M. P. E. et al. CB1 receptor-dependent desensitisation of TRPV1 channels contributes to the analgesic effect of dipyrone in sensitised primary sensory neurons // *Br. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177, № 20. – P. 4615–4626. Doi: 10.1111/bph.15170.

42. Romero T. R., Resende L. C., Duarte I. D. The neuronal NO synthase participation in the peripheral antinociception mechanism induced by several analgesic drugs // *Nitric Oxide*. – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 431–435. Doi: 10.1016/j.niox.2011.08.002.

43. Nassini R., Fusi C., Materazzi S. et al. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives // *Br. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172, № 13. – P. 3397–3411. Doi: 10.1111/bph.13129.

44. Muñoz J., Navarro C., Noriega V. et al. Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain // *Inflammopharmacology*. – 2010. – Vol. 18, № 2. – P. 65–71. Doi: 10.1007/s10787-009-0019-7.

45. Rogosch T., Sinning C., Podlewski A. et al. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol) // *Bioorg Med Chem*. – 2012. – Vol. 20, № 1. – P. 101–107. Doi: 10.1016/j.bmc.2011.11.028.

46. Pereira M. A., Campos K. D., Gonçalves L. A. et al. Cyclooxygenases 1 and 2 inhibition and analgesic efficacy of dipyrone at different doses or meloxicam in cats after ovariectomy // *Vet Anaesth Analg.* – 2021. – Vol. 48, № 1. – P. 7–16. Doi: 10.1016/j.vaa.2020.10.004.

47. Levy D., Zhang X. C., Jakubowski M. et al. Sensitization of meningeal nociceptors: inhibition by naproxen // *Eur. J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 27, № 4. – P. 917–922. Doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06068.x.

48. Jakubowski M., Levy D., Goor-Aryeh I. et al. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors // *Headache*. – 2005. – Vol. 45, № 7. – P. 850–861. Doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05153.x.

49. Sokolov A. Y., Lyubashina O. A., Panteleev S. S. et al. Neurophysiological markers of central sensitisation in the trigeminal pathway and their modulation by the cyclo-oxygenase inhibitor ketorolac // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30, № 10. – P. 1241–1249. Doi: 10.1177/0333102410365104.

REFERENCES

- Ashina S., Mitsikostas D. D., Lee M. J., Yamani N., Wang S. J., Messina R., Ashina H., Buse D. C., Pozo-Rosich P., Jensen R. H., Diener H. C., Lipton R. B. Tension-type headache // *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):24. Doi: 10.1038/s41572-021-00257-2.
- Robbins M. S. Diagnosis and Management of Headache: A Review // *JAMA*. 2021;325(18):1874–1885. Doi: 10.1001/jama.2021.1640.
- Ferrari M. D., Goadsby P. J., Burstein R., Kurth T., Ayata C., Charles A., Ashina M., van den Maagdenberg A. M. J. M., Dodick D. W. Migraine // *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):2. Doi: 10.1038/s41572-021-00328-4.
- Edvinsson J. C. A., Viganò A., Alekseeva A., Alieva E., Arruda R., De Luca C., D'Ettore N., Frattale I., Kurnukhina M., Macerola N., Malenkova E., Maiorova M., Novikova A., Rehulka P., Rapaccini V., Roshchina O., Vanderschueren G., Zvaune L., Andreou A. P., Haanes K. A.; European Headache

Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). The fifth cranial nerve in headaches // *J Headache Pain*. 2020;21(1):65. Doi: 10.1186/s10194-020-01134-1.

5. Ashina M., Hansen J. M., Do T. P., Melo-Carrillo A., Burstein R., Moskowitz M. A. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting // *Lancet Neurol*. 2019;18(8):795–804. Doi: 10.1016/S1474-4422(19)30185-1.

6. Nosedá R., Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain // *Pain*. 2013;154(Suppl 1):10.1016/j.pain.2013.07.021. Doi: 10.1016/j.pain.2013.07.021.

7. Vila-Pueyo M., Hoffmann J., Romero-Reyes M., Akerman S. Brain structure and function related to headache: Brainstem structure and function in headache // *Cephalalgia*. 2019;39(13):1635–1660. Doi: 10.1177/0333102418784698.

8. Edvinsson L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches // *Cephalalgia*. 2011;31(6):737–747. Doi: 10.1177/0333102411398152.

9. Nosedá R., Jakubowski M., Kainz V., Borsook D., Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms // *J. Neurosci*. 2011;31(40):14204–14217. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.3285-11.2011.

10. Shields K. G., Goadsby P. J. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? // *Brain*. 2005;128(Pt 1):86–97. Doi: 10.1093/brain/awh298.

11. Shields K. G., Goadsby P. J. Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: a migraine target? // *Neurobiol Dis*. 2006;23(3):491–501. Doi: 10.1016/j.nbd.2006.04.003.

12. Burstein R., Jakubowski M., Garcia-Nicas E., Kainz V., Bajwa Z., Hargreaves R., Becerra L., Borsook D. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia // *Ann Neurol*. 2010;68(1):81–91. Doi: 10.1002/ana.21994.

13. Russo A., Silvestro M., Tedeschi G., Tessitore A. Physiopathology of Migraine: What Have We Learned from Functional Imaging? // *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(12):95. Doi: 10.1007/s11910-017-0803-5.

14. Kim Y. E., Kim M. K., Suh S. I., Kim J. H. Altered trigeminothalamic spontaneous low-frequency oscillations in migraine without aura: a resting-state fMRI study // *BMC Neurol*. 2021;21(1):342. Doi: 10.1186/s12883-021-02374-7.

15. Andreou A. P., Goadsby P. J. Topiramate in the treatment of migraine: a kainate (glutamate) receptor antagonist within the trigeminothalamic pathway // *Cephalalgia*. 2011;31(13):1343–1358. Doi: 10.1177/0333102411418259.

16. Summ O., Charbit A. R., Andreou A. P., Goadsby P. J. Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus // *Brain*. 2010;133(9):2540–2548. Doi: 10.1093/brain/awq224.

17. Cui X. Y., Sun S. M., Liu J., Wu Q. Y., Zhang J. F., Li X. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(10):5734–5741. Doi: 10.26355/eur-rev_202005_21365.

18. Riggins N., Ehrlich A., Sawhney H., Dapkus L., Levin M. Retrospective Chart Review of Intravenous Valproate Sodium as a Preventive Treatment for Patients With Chronic Migraine // *Headache*. 2020;60(3):617–620. Doi: 10.1111/head.13756.

19. Wang F., Zhang H., Wang L., Cao Y., He Q. Intravenous sodium valproate for acute migraine in the emergency department: A meta-analysis // *Acta Neurol Scand*. 2020;142(6):521–530. Doi: 10.1111/ane.13325.

20. Filatova E. G., Osipova V. V., Tabeeva G. R., Parfenov V. A., Ekusheva E. V., Azimova Y. E., Latysheva N. V., Naprienko M. V., Skorobogatikh K. V., Sergeev A. V., Golovacheva V. A., Lebedeva E. R., Artyomenko A. R., Kurushina O. V., Koresheva M. I., Amelin A. V., Akhmadeeva L. R., Rachin A. P., Isagulyan E. D., Danilov A. B., Gekht A. B. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;(12):4–14. Doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14.

21. Steiner T. J., Jensen R., Katsarava Z., Linde M., MacGregor E. A., Osipova V., Paemeleire K., Olesen J., Peters M., Martelletti P. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) : on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache // *J Headache Pain*. 2019;20(1):57. Doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.

22. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice [published correction appears in *Headache*. 2019;59(4):650–651] // *Headache*. 2019;59(1):1–18. Doi: 10.1111/head.13456.

23. Amanat M., Togha M., Agah E., Ramezani M., Tavasoli A. R., Azizi Malamiri R., Fashandaky F., Heidari M., Salehi M., Eshaghi H., Ashrafi M. R. Cinnarizine and sodium valproate as the preventive agents of pediatric migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial // *Cephalalgia*. 2020;40(7):665–674. Doi: 10.1177/0333102419888485.

24. Pavitt S., Gelfand A. A., Zorrilla N., Allen I., Riggins N. Efficacy and Safety of Repetitive Intravenous Sodium Valproate in Pediatric Patients With Refractory Chronic Headache Disorders: A Retrospective Review // *Pediatr Neurol*. 2022;(128):52–57. Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.008.

25. Khani S., Hejazi S. A., Yaghoubi M., Sharifpour E. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial // *J Headache Pain*. 2021;22(1):21. Doi: 10.1186/s10194-021-01234-6.

26. Dogruyol S., Gur S. T. A., Akbas I., Kocak M. B., Kocak A. O., Ceylan M., Tekyol D. Intravenous ibuprofen versus sodium valproate in acute migraine attacks in the emergency department: A randomized clinical trial // *Am J Emerg Med*. 2022;(55):126–132. Doi: 10.1016/j.ajem.2022.02.046.

27. Reist L., Erlenwein J., Meissner W., Stammschulte T., Stüber F., Stamer U. M. Dipyron is the preferred non-opioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries // *Eur J Pain*. 2018;22(6):1103–1112. Doi: 10.1002/ejp.1194.

28. Szejder H., Amand C., Stewart A., Salazar R., Scala W. A. R. Real world evidence of the use of metamizole (dipyron) by the Brazilian population. A retrospective cohort with over 380,000 patients // *Einstein (Sao Paulo)*. 2022;(20):eAO6353. Doi: 10.31744/einstein_journal/2022AO6353.

29. Krymchantowski A., Jevoux C., Silva-Néto R. P., Krymchantowski A. G. Migraine Treatment in Emergency Departments of Brazil: A Retrospective Study of 2 Regions // *Headache*. 2020;60(10):2413–2420. Doi: 10.1111/head.13999.

30. Navarro-Pérez M. P., Ballesta-Martínez S., Rodríguez-Montolio J., Bellosta-Diogo E., García-Noain J. A., Santos-Lasaosa S. Acute migraine management in the emergency department: experience from a large Spanish tertiary hospital // *Intern Emerg Med*. 2021;16(8):2243–2249. Doi: 10.1007/s11739-021-02698-9.

31. Genizi J., Lahoud D., Cohen R. Migraine abortive treatment in children and adolescents in Israel // *Sci Rep*. 2022;12(1):7418. Doi: 10.1038/s41598-022-11467-3.

32. Weinman D., Nicastro O., Akala O., Friedman BW. Parenteral treatment of episodic tension-type headache: a

systematic review // *Headache*. 2014;54(2):260–268. Doi: 10.1111/head.12287.

33. Dolgorukova A., Sokolov A. Y. Electrophysiological model of trigeminovascular nociception as a tool for experimental study of migraine pharmacotherapy // *Russian journal of pain*. 2021;19(3):31–38. (In Russ.). Doi: <https://doi.org/10.17116/pain20211903131>.

34. Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? // *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(16):2090–2103. Doi: 10.1007/s00018-007-7079-x.

35. Terbach N., Williams R. S. Structure-function studies for the panacea, valproic acid // *Biochem Soc Trans*. 2009;37(Pt 5):1126–1132. Doi: 10.1042/BST0371126.

36. Lee W. S., Limmroth V., Ayata C., Cutrer F. M., Waeber C., Yu X., Moskowitz M. A. Peripheral GABAA receptor-mediated effects of sodium valproate on dural plasma protein extravasation to substance P and trigeminal stimulation // *Br J Pharmacol*. 1995;116(1):1661–1667. Doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb16388.x.

37. Cutrer F. M., Limmroth V., Ayata G., Moskowitz M. A. Attenuation by valproate of c-fos immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis induced by intracisternal capsaicin // *Br J Pharmacol*. 1995;116(8):3199–3204. Doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb15124.x.

38. Andreou A. P., Shields K. G., Goadsby P. J. GABA and valproate modulate trigeminovascular nociceptive transmission in the thalamus // *Neurobiol Dis*. 2010;37(2):314–323. Doi: 10.1016/j.nbd.2009.10.007.

39. Gorgiladze T., Nozadze I., Abzianidze E., Tsagareli M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs's antinociception mediated by the opioid mechanism in the nucleus raphe magnus // *Georgian Med News*. 2017;(265):99–104.

40. Crunfli F., Vilela F. C., Giusti-Paiva A. Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyrone // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(3):246–255. Doi: 10.1111/1440-1681.12347.

41. Goncalves Dos Santos G., Li R., Ng M. P. E., Lemes J. B. P., Vieira W. F., Nagy I., Tambeli C. H., Parada C. A. CB1 receptor-dependent desensitisation of TRPV1 channels contributes to the analgesic effect of dipyrone in sensitised pri-

mary sensory neurons // *Br J Pharmacol*. 2020;177(20):4615–4626. Doi: 10.1111/bph.15170.

42. Romero T. R., Resende L. C., Duarte I. D. The neuronal NO synthase participation in the peripheral antinociception mechanism induced by several analgesic drugs // *Nitric Oxide*. 2011;25(4):431–435. Doi: 10.1016/j.niox.2011.08.002.

43. Nassini R., Fusi C., Materazzi S., Coppi E., Tuccinardi T., Marone I. M., De Logu F., Preti D., Tonello R., Chiarugi A., Patacchini R., Geppetti P., Benemei S. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives // *Br J Pharmacol*. 2015;172(13):3397–3411. Doi: 10.1111/bph.13129.

44. Muñoz J., Navarro C., Noriega V., Pinardi G., Sierralta F., Prieto J. C., Miranda H. F. Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain // *Inflammopharmacology*. 2010;18(2):65–71. Doi: 10.1007/s10787-009-0019-7.

45. Rogosch T., Sinning C., Podlewski A., Watzer B., Schlosburg J., Lichtman A. H., Cascio M. G., Bisogno T., Di Marzo V., Nüsing R., Imming P. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol) // *Bioorg Med Chem*. 2012;20(1):101–107. Doi: 10.1016/j.bmc.2011.11.028.

46. Pereira M. A., Campos K. D., Gonçalves L. A., Dos Santos R. S., Flôr P. B., Ambrósio A. M., Otsuki D. A., Materra J. M., Gomes C. O., Fantoni D. T. Cyclooxygenases 1 and 2 inhibition and analgesic efficacy of dipyrone at different doses or meloxicam in cats after ovariectomy // *Vet Anaesth Analg*. 2021;48(1):7–16. Doi: 10.1016/j.vaa.2020.10.004.

47. Levy D., Zhang X. C., Jakubowski M., Burstein R. Sensitization of meningeal nociceptors: inhibition by naproxen // *Eur J Neurosci*. 2008;27(4):917–922. Doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06068.x.

48. Jakubowski M., Levy D., Goor-Aryeh I., Collins B., Bajwa Z., Burstein R. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors // *Headache*. 2005;45(7):850–861. Doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05153.x.

49. Sokolov A. Y., Lyubashina O. A., Pantelev S. S., Chizh B. A. Neurophysiological markers of central sensitisation in the trigeminal pathway and their modulation by the cyclo-oxygenase inhibitor ketorolac // *Cephalalgia*. 2010;30(10):1241–1249. Doi: 10.1177/0333102410365104.

Информация об авторах

Соколов Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент, зав. отделом нейрофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, профессор кафедры фармакологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), старший научный сотрудник лаборатории кортико-висцеральной физиологии, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6141-486X; **Любашина Ольга Анатольевна**, доктор биологических наук, зав. лабораторией кортико-висцеральной физиологии, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии и терапии боли отдела нейрофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6296-4628.

Information about authors

Sokolov Alexey Yu., Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neuropharmacology, Valdman Institute of Pharmacology, Professor of the Department of Pharmacology, Pavlov University, Senior Research Fellow of the Laboratory of Cortico-Visceral Physiology, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6141-486X; **Lyubashina Olga A.**, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Cortico-Visceral Physiology, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Experimental Pharmacology and Therapy of Pain, Department of Neuropharmacology, Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6296-4628.