

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ И О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ФЕНОТИПА «ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ»

Москалева П.В.¹, Храмченко М.А.¹, Карпенкова А.Д.¹, Петрова М.М.¹, Шнайдер Н.А.^{1,2}

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Целью обзора явился анализ отечественных и зарубежных публикаций, отражающих основные существующие на сегодняшний день теории развития головной боли напряжения (ГБН) и поиск общих с артериальной гипертензией (АГ) патогенетических звеньев как потенциальных триггеров развития клинического фенотипа «ГБН и АГ».

Материал и методы: проведен поиск статей в базах данных (eLibrary.ru, Web of Science, Scopus, PubMed, Clinical Case) по ключевым словам. Глубина поиска — 2006–2021 гг.

Результаты. Проведенный анализ позволил выделить ведущие патогенетические теории развития ГБН, так или иначе нашедшие отражение в публикациях последних лет: психогенную, сосудистую, миофасциальную, биохимическую и неврогенную. В то же время описана нейробиологическая теория, которая объединяет некоторые механизмы ранее изученных патогенетических теорий ГБН. Кроме того, выделены наиболее важные с клинической точки зрения механизмы коморбидности ГБН и АГ, лежащие в основе формирования фенотипа «ГБН и АГ». В последние годы представляет научный интерес изучение роли оксида азота (NO) и NO-синтаз, поскольку они играют важную роль не только в развитии коморбидности двух параллельно существующих у одного пациента заболеваний (фенотипа «ГБН и АГ»), но и в модуляции ответа на препараты для лечения ГБН и АГ. Модуляторы NO и NO-синтаз, которые разрабатываются в последние годы, могут улучшить эффективность и безопасность терапии рассматриваемых заболеваний, составляющих фенотип.

Заключение. Новые подходы к прогнозированию и болезнью-модифицирующей терапии фенотипа «ГБН + АГ» могут увеличить эффективность и безопасность лечения и улучшить качество жизни пациентов, уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: головная боль напряжения; артериальная гипертензия; коморбидность; оксид азота

Для цитирования: Москалева П.В., Храмченко М.А., Карпенкова А.Д., Петрова М.М., Шнайдер Н.А. Современные представления о патогенезе головной боли напряжения и о механизмах развития фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия». *Российский неврологический журнал*. 2022;27(2):22–33. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-22-33

Для корреспонденции: Москалева Полина Викторовна — аспирант центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация, e-mail: Polina-Moscaleva@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Москалева П.В., <https://orcid.org/0000-0002-8833-1052>; e-mail: polina-moscaleva@yandex.ru

Храмченко М.А., <https://orcid.org/0000-0002-6164-1659>; e-mail: clery6796.ru@mail.ru

Карпенкова А.Д., <https://orcid.org/0000-0002-9058-8818>; e-mail: pobejdaujay@mail.ru

Петрова М.М., <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; e-mail: stk99@yandex.ru

Шнайдер Н.А., <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; e-mail: naschnaider@yandex.ru

MODERN CONCEPTS ABOUT PATHOGENESIS OF THE TENSION-TYPE HEADACHE AND MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF THE TENSION-TYPE HEADACHE AND ARTERIAL HYPERTENSION PHENOTYPE

Moskaleva P.V.¹, Khramchenko M.A.¹, Karpenkova A.D.¹, Petrova M.M.¹, Shnayder N.A.^{1,2}

¹Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The aim of this review was to analyze domestic and foreign publications reflecting the main existing theories of tension-type headache (TTH) development and the search for common pathogenetic links of TTH with arterial hypertension (AH) as potential triggers for the development of the clinical TTH and AH phenotype.

Methods. We searched for articles in databases (eLibrary.ru, Web of Science, Scopus, PubMed, Clinical Case) by keywords. Search depth — 2006–2021.

Results. The analysis allowed us to identify the leading theories underlying the development of TTH: psychogenic, vascular, myofascial, biochemical and neurogenic. At the same time, a neurobiological theory has been considered:

it combines some of the mechanisms of previously studied pathogenetic theories of TTH. In addition, there are the most important (from the clinical point of view) mechanisms of the comorbidity of TTH and AH, which underlie the development of the TTH + AH phenotype. In terms of these mechanisms, in recent years, it is of scientific interest to study the role of nitric oxide (NO) and NO-synthases, since they play an important role not only in the development of the comorbidity of two diseases simultaneously existing in one patient (phenotype "TTH and AH", but also in modulating the response to drugs for the treatment of TTH and AH. Modulators of NO and NO-synthases, which have been developed in recent years, can improve the efficacy and safety of therapy for this phenotype.

Conclusion. New approaches to predicting and disease-modifying therapy of the TTH and AH phenotype can increase the efficiency and safety of treatment, and improve the quality of life of patients, and reduce the risk of cardiovascular complications.

Key words: tension-type headache; arterial hypertension; comorbidity; nitric oxide

For citation: Moskaleva P.V., Khramchenko M.A., Karpenkova A.D., Petrova M.M., Shnayder N.A. Modern concepts about pathogenesis of the tension-type headache and mechanisms of development of the tension-type headache and arterial hypertension phenotype. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(2):22–33. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-22-33

For correspondence: Polina V. Moskaleva — post graduate student of the Collective Use Center "Molecular and cellular technologies", e-mail: polina-moscaleva@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Moskaleva P.V., <https://orcid.org/0000-0002-8833-1052>; e-mail: polina-moscaleva@yandex.ru

Khramchenko M.A., <https://orcid.org/0000-0002-6164-1659>; e-mail: clery6796.ru@mail.ru

Karpenkova A.D., <https://orcid.org/0000-0002-9058-8818>; e-mail: pobejdaujay@mail.ru

Petrova M.M., <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; e-mail: stk99@yandex.ru

Shnayder N.A., <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; e-mail: naschnaider@yandex.ru

Received 20.05.2021

Accepted 08.10.2021

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ГБ — головная боль; ГБН — головная боль напряжения; ДИ — доверительный интервал; ДПМ — дисфункция перикраниальных мышц; МКГБ — Международная классификация головных болей; МТС — мышечно-тонический синдром; ОР — отношение рисков; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ХГБН — хроническая головная боль напряжения; цГМФ — циклический гуанозин-3',5'-монофосфат; ЦНС — центральная нервная система; АН — артериальная гипертензия (arterial hypertension); ВН₄ — тетрагидробиоптерин; eNOS — эндотелиальная NOS; IL — интерлейкин (interleukin); iNOS — индуцибельная NOS; nNOS — нейрональная NOS; NO — оксид азота (nitric oxide); NOS — синтаза оксида азота; RNS — реактивная радикальная форма азота (reactive nitrogen species); ROS — реактивная радикальная форма кислорода (reactive oxygen species); TNF-α — фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor); ТТН — головная боль напряжения (tension-type headache).

Введение. Головная боль напряжения (ГБН) является наиболее распространенным типом первичной головной боли [1–3]. Артериальная гипертензия (АГ), в свою очередь, одно из самых распространенных заболеваний, являющееся ключевым фактором риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений [4, 5]. Многие исследования подтверждают гипотезу о том, что пациенты с ГБН имеют повышенный риск развития АГ [6, 7], в то время как субъекты с АГ, по-видимому, имеют повышенный риск ГБН [8, 9].

Это позволяет предположить наличие клинического фенотипа «ГБН и АГ» [10], который составляют два независимо существующих, но отягощающих течение друг друга коморбидных заболевания. Взаимосвязь между ГБН и АГ потенциально представляет большой патофизиологический [11] и клинический [12] интерес, но она плохо изучена.

Целью настоящего обзора явился анализ отечественных и зарубежных публикаций, отражающих основные существующие на сегодняшний день теории развития ГБН и поиск общих с АГ патогенетических звеньев в развитии клинического фенотипа «ГБН и АГ».

Материал и методы. Проведен поиск доступных полнотекстовых статей в отечественной (eLibrary.ru) и зарубежных (Web of Science, Scopus, Clinical Case, PubMed) базах данных по ключевым словам: патогенез, головная боль напряжения, артериальная гипертензия, оксид азота, фенотип. Глубина поиска составила 15 лет (2006–2021 гг.). Всего найдено 103 статьи, цели настоящего исследования соответствовали — 86.

Патогенез головной боли напряжения

Изначально ГБН считалась главным образом психогенной, но ряд исследований, проведенных после утверждения Международной классификации головных болей (МКГБ) первого пересмотра (1989 г.) [13] и МКГБ второго пересмотра (2004 г.) [14], убедительно указывают на нейробиологическую основу ГБН по крайней мере для ее более тяжелых подтипов (частой эпизодической и хронической) (по новой МКГБ третьего пересмотра, 2018 г.) [15].

Так как ГБН является исключительно клиническим диагнозом, немаловажным инструментом для объективизации боли является использование валидных шкал и опросников [16]. Целесообразно также использование шкал, направленных на выявление тревожно-депрессивных состояний у пациента. Дополнительные методы диагностики (функциональной, лабораторной и нейровизуализационной) не входят в международные диагностические стандарты [17], однако с исследовательской целью довольно активно применяются.

В последние годы стало понятно, что патогенез ГБН гораздо сложнее, чем казалось ранее, и до сегодняшнего дня он остается предметом дискуссий. На сегодняшний день наиболее признанными в историческом контексте и так или иначе нашедшими отражение в публикациях последних лет являются следующие теории: психогенная, сосудистая, миофасциальная, биохимическая, нейрогенная [18]. В тоже время предложена нейробиологическая теория, которая объединяет некоторые механизмы ранее изученных патогенетических теорий ГБН [19]. При этом механизмы, лежащие в основе выдвинутых теорий ГБН, взаимосвязаны.

Психогенная теория была одной из первых и подразумевает воздействие психоэмоционального стресса как одного из пусковых факторов развития ГБН. Соответственно, хронический стресс непосредственно связан с хронизацией ГБН [20, 21]. Было продемонстрировано, что индуцированная стрессом депрессия увеличивает вероятность развития эпизодов ГБН у пациентов с частыми эпизодическими ГБН во время и после лабораторного стресс-теста. Такая стресс-индуцированная ГБН связана со спазмом и повышенной болезненностью перикраниальных мышц [21]. Janke E.A. и соавт. предположили, что депрессия может усугублять существующую центральную сенситизацию у этих пациентов [20, 21].

Сосудистая теория. Большое число отечественных и зарубежных авторов рассматривают сосудистый компонент как лидирующий в патогенезе ГБН. Нарушение баланса между артериальной и венозной системами кровообращения головного мозга и регуляции церебральной гемодинамики, особенно в условиях постоянного стресса, ведет к компенсаторному спазму перикраниальных мышц и, как следствие, к нарушению венозного оттока [18, 22]. Венозный застой может приводить к переполнению церебральных венозных синусов и раздражению тройничного нерва [23], что вызывает болевой синдром при ГБН [24]. Помимо мышечного спазма, причиной флебогипертензии при ГБН может служить эндотелиальная дисфункция, возникающая из-за аномалий строения интракраниальной или экстракраниальной венозной систем [25]. Устойчивая венозная гипертензия непосредственно воздействует на эндотелиальные клетки и приводит к их активации с последующей лейкоцитарной инфильтрацией сосудистой стенки и высвобождением провоспалительных агентов, что также является причиной цефалгии [26].

Ю.В. Якубенко обнаружил парадоксальную реакцию интракраниальных сосудов в виде снижения показателей линейной скорости кровотока у пациентов с хронической ГБН (ХГБН), что может свидетельствовать о срыве тонуса ауторегуляции интракраниальных сосудов вследствие длительного хронического дистресса и компенсаторного мышечного спазма [27].

Миофасциальная теория. Терминами «дисфункция перикраниальных мышц» (ДПМ) и «шейный мышечно-тонический синдром» (МТС) называют болезненное напряжение (спазм) перикраниальных мышц, часто наблюдаемое при ГБН. При этом мышечный фактор играет не только роль триггера болевого приступа, но и является одним из основных звеньев патогенеза ГБН [17].

Дебаты относительно первичного или вторичного характера мышечного напряжения при ГБН продолжают до сих пор [28]. Одним из результатов решения данного вопроса стала теория «порочного круга», согласно которой с патогенетической точки зрения мышечная дисфункция при ГБН с напряжением перикраниальных мышц обусловлена гипоксией и ишемией перикраниальных мышц [17].

Так, эмоциональный стресс ведет к смене периодического повторяющего мышечного напряжения на постоянное рефлекторное тоническое напряжение (мышечный спазм) [17]. В результате повышается возбудимость ноцицептивных нейронов в структурах центральной нервной системы (ЦНС), в том числе мотонейронов передних рогов спинного мозга [29]. Ишемия мышц на фоне длительного спазма ведет к гипоксии, ацидозу и выделению медиаторов воспаления. Происходит сенситизация рецепторов периферических окончаний мышечных ноцицепторов, и формируются болевые триггерные точки (мышечные уплотнения). В результате пролонгированное мышечное сокращение ведет не только к утомлению перикраниальных мышц, но и активизирует спящие ноцицепторы и усиливает афферентный поток ноцицептивных импульсов к нейронам задних рогов шейного отдела спинного мозга и ядерного комплекса тройничного нерва [17]. Тем самым формируется стойкий болевой синдром с его последующей хронизацией, что наряду с психоэмоциональными нарушениями и лекарственным злоупотреблением является одним из основных патогенетических звеньев ХГБН [17, 29].

Помимо теории «порочного круга», существует теория «восходящей и нисходящей моделей возникновения ГБН». В восходящей модели утверждается, что повышенная периферическая ноцицептивная передача от перикраниальных мышц сенситизирует ЦНС, снижая порог восприятия боли, в то время как нисходящая модель предполагает, что эти изменения уже присутствуют в ЦНС. Что касается миофасциальных триггерных точек, восходящая модель предполагает, что повышенная ноцицептивная передача от миофасциальных триггерных точек снижает порог восприятия боли. А нисходящая модель предполагает, что центральная сенситизация может

способствовать возникновению миофасциальных триггерных точек, а не наоборот [30]. Периферическая активация или сенситизация миофасциальных ноцицепторов может играть роль в повышении болевой чувствительности, но убедительных доказательств все еще нет. Периферические механизмы, скорее всего, имеют большее значение в развитии эпизодической ГБН [11, 31]. А сенситизация болевых путей в ЦНС из-за избыточной ноцицептивной афферентации от перикраниальных миофасциальных тканей, по-видимому, ответственна за преобразование эпизодической ГБН в ХГБН [11, 32]. Ноцицепция мышц шеи, играющая роль в патофизиологии ГБН, опосредована функционированием системы оксида азота (NO), о чем подробнее будет сказано ниже.

Биохимическая теория. Идентифицировано несколько типов нейромедиаторов, играющих роль в сенситизации болевых путей в ЦНС. К ним относятся, в частности, нейротрансмиттеры (серотонин, норадреналин). Кроме нейромедиаторов рассматривается роль некоторых ионов (калий, натрий, кальций), провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β (interleukin — IL-1 β) и фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor — TNF- α)) и NO.

Ряд авторов показал, что при длительном напряжении перикраниальных мышц повышается локальная концентрация ионов калия, который стимулирует хеморецепторы, способствуя развитию ГБ [18].

Уровень потребляемых с пищей солей натрия влияет на концентрацию ионов натрия во внеклеточной жидкости головного мозга и, следовательно, на возбудимость нейронов [33]. L. Chen и соавт. изучили влияние потребления соли на риск развития ГБН. В результате было показано, что возникновение эпизодов ГБН значительно ниже в основной группе со сниженным потреблением солей натрия по сравнению с контрольной группой, отношение рисков (OR) = 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,40–0,88; $p = 0,009$. Авторы пришли к выводу, что снижение потребления солей натрия также может уменьшить и частоту возникновения эпизодов ГБН у пожилых людей с АГ [34].

В клинических исследованиях S. Prakash и соавт. отмечены статистически значимые ассоциации сниженного сывороточного уровня витамина D и ионов кальция с развитием ХГБН [35] и улучшение самочувствия таких пациентов после коррекции данных показателей [36].

Высвобождение серотонина и норадреналина может активировать нервные пути в головном мозге и перикраниальных мышцах и тем самым усилить боль. В исследовании Ю.В. Каракуловой и соавт. прослежено, что у пациентов с высокой активностью гуморального звена серотонинергической системы и повышенным метаболизмом серотонина уровень данного нейромедиатора в периферической крови (сыворотке и тромбоцитах) снижается, что статистически коррелирует к нарастанию интенсивности и длительности болевого синдрома, а также увеличению уровня тревоги и депрессии [37, 38]

Норадреналин также является медиатором неопиоидной эндогенной антиноцицептивной системы с неизбирательным влиянием на болевой синдром. При нарушениях его обмена происходит расстройство вегетативного контроля над церебральной гемодинамикой, ослабевают антиноцицептивные механизмы, осуществляющие проведение по тригемино-таламо-кортикальному пути, что формирует основу для возникновения устойчивой цервикалгии [39].

A. Bougea и соавт. в когортном исследовании продемонстрировали повышение уровня IL-1 β в слюне у пациентов с первичными головными болями (ГБН и мигрень) по сравнению с контрольной группы ($p < 0,01$) [40]. C.D. Vedova и соавт. изучили уровни иммуномодулирующих цитокинов в крови и показали, что именно IL-1 β наиболее значимо повышен у пациентов с ХГБН [41]. A.S. Rambe и соавт. изучали влияние декскетопрофена на уровень TNF- α , IL-1, IL-6 в сыворотке крови у пациентов с ХГБН. В заключение было отмечено значительное снижение интенсивности боли под действием препарата, а также высокий уровень изучаемых лабораторных показателей, однако влияния декскетопрофена на уровни TNF- α , IL-1, IL-6 в сыворотке крови показано не было [42].

NO — важное вещество, участвующее в регуляции мозгового и экстракраниального кровотока, нейротрансмиссии, ноцицептивной обработке и регуляции диаметра артерий (оказывает вазодилатирующее действие) [43]. Его функции включают в том числе расширение кровеносных сосудов, центральную регуляцию АД и расслабление гладкой мускулатуры [11, 44]. NO может играть ключевую роль в патофизиологии ГБН [45]. В настоящее время изучаются новые методы лечения ГБН, в которых применяется антиноцицептивный эффект ингибиторов NO-синтазы. Например, небольшое рандомизированное перекрестное исследование с участием 16 пациентов с ХГБН показало, что лечение ингибиторами NO-синтазы было более эффективным, чем плацебо, для уменьшения интенсивности боли [46] и для снижения тонуса трапециевидных мышц [47]. Подробнее участие NO и NO-синтаз в патогенезе ГБН будет рассмотрено ниже.

Нейрогенная теория. Нисходящие серотонин- и норадреналинергические проекции из ядер шва и голубого пятна соответственно регулируют работу тригемино-васкулярной системы, участвуя в механизмах формирования первичных ГБ [48, 49, 50]. Кроме клеток тригемино-цервикального комплекса, аксоны нейронов ядер шва и голубого пятна контактируют с сосудами твердой мозговой оболочки, регулируя проведение сенсорной информации, а также влияя на интенсивность мозгового кровотока [18]. Так, при повышенной активности нейронов данных анатомических структур может возникать так называемый «тригемино-васкулярный рефлекс» (резкое сокращение менингеальных сосудов и, как следствие, антидромная активация сенсорных окончаний тройничного нерва с высвобождением

вазодилатирующих агентов для компенсаторной нормализации сосудистого тонуса), что можно рассматривать как начало асептического нейрогенного воспаления [51].

Таким образом, современные взгляды на патогенез ГБН и ее трансформации в ХГБН можно представить в виде следующей схемы (рис. 1).

Итак, в настоящее время основной, объединяющей все предыдущие исследования, является нейробиологическая теория, согласно которой в основе ХГБН лежит феномен центральной сенситизации. Сенситизация тригеминальных нейронов возникает вследствие напряжения перикраниальных мышц в ответ на стрессовые ситуации и длительное пребывание в неудобной позе. Повышенная болевая афферентация приводит к нейропластическим изменениям в ЦНС, снижению эффективности антиноцицептивных механизмов и, как результат, к снижению порогов болевой чувствительности не только в перикраниальных мышцах, но и в других областях тела в ответ на стимуляцию разной модальности — механическую, температурную или электрическую (вторичная гипералгезия).

Проанализированные исследования свидетельствуют о положительных сдвигах в понимании проблемы ГБН в клинике нервных болезней. Однако объем и характер влияния эндогенных и экзогенных факторов на развитие данного типа первичной ГБ до конца не изучены. Очевидно, что патогенез и взаимное влияние эндо- и экзогенных факторов гораздо сложнее, чем считалось ранее.

Кроме того, расширение и углубление исследований патогенетических звеньев развития ГБН побуждает нас к изучению коморбидных состояний со схожим патогенезом, включая ряд неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний. В этом

контексте с научной и клинической точек зрения наиболее интересно изучение коморбидности ГБН и АГ, поскольку патогенез ГБ и (часто) локализация боли при ГБН и АГ имеют похожие черты, что может вызывать трудности дифференциальной диагностики [12].

Патогенез клинического фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия»

ГБН и АГ могут иметь общие механизмы, такие как эндотелиальная дисфункция, недостаточность вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и вовлечение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Важно учитывать, что патофизиологические паттерны значительно различаются в условиях хронической боли, когда адаптивная взаимосвязь между артериальным давлением (АД) и болевой чувствительностью существенно меняется. Связь между острой или хронической болью и сердечно-сосудистыми изменениями подтверждается рядом наблюдений [52]. Важно отметить изменение порога болевой чувствительности при АГ [12]. Так, защитный феномен «гипоалгезия, связанная с гипертонией» [53] при хронизации боли становится менее выраженным [54], а при хронизации АГ трансформируется в феномен «гипералгезия, связанная с гипертонией» [52]. Настоящие изменения связаны с изменением чувствительности барорецепторов и, как следствие, нарушением работы системы барорефлекса, модулирующего ноцицепцию, вероятно, с участием как эндорфинергических, так и норадренергических нейронов ствола головного мозга и спинного мозга [12, 55]. С другой стороны, хронический вазоспазм при повышенном АД и сам по себе ведет к гипералгезии из-за изменения чувствительности барорецепторов и нарушения функциональной активности

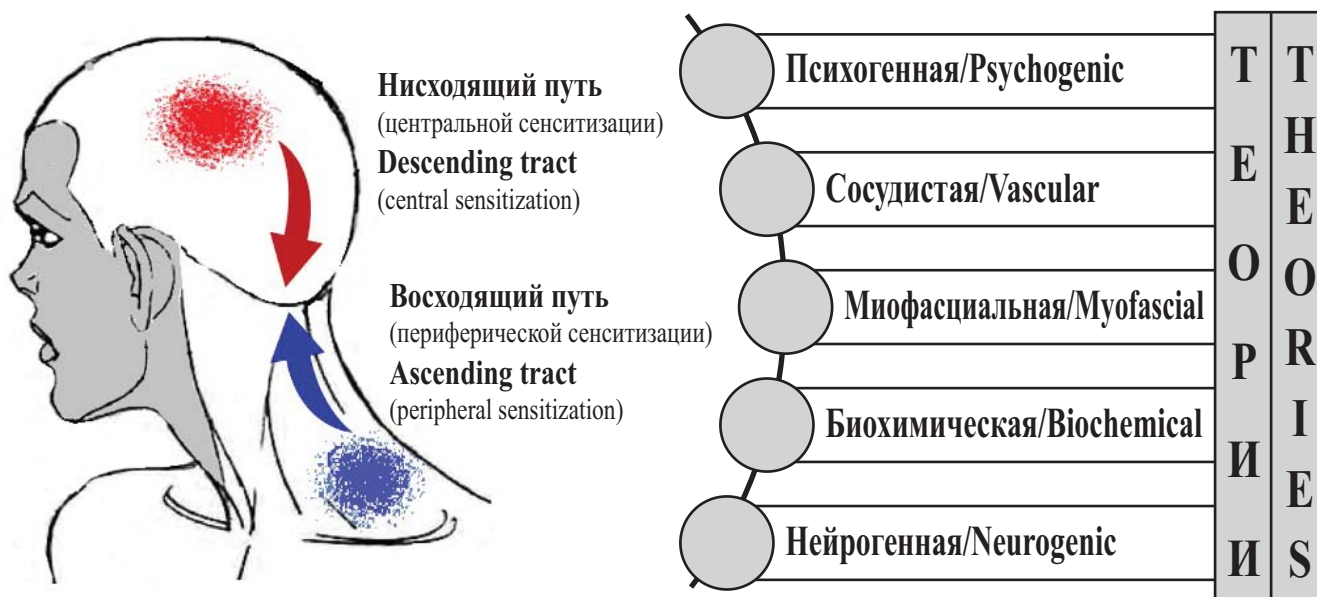


Рис. 1. Теории патогенеза и хронизации головной боли напряжения
Fig. 1. Theories of pathogenesis and chronization of tension headache

нисходящих антиноцицептивных систем, а также недостаточности норадренергических влияний в ноцицептивных системах [12, 55].

NO является важной аутокринной и паракринной сигнальной молекулой, которая играет решающую роль в регуляции физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы и передачи нейронального импульса. В связи с этим, NO, высоковероятно, является молекулой-кандидатом на роль связующего звена между ГБН и АГ.

Участие NO в патогенезе головной боли напряжения. На основании результатов исследований ГБН [7], индуцированной внутривенными инфузиями тринитрата глицерина (экзогенного донора NO) и гистамина (который высвобождает NO из эндотелия сосудов), было высказано предположение, что именно NO является вероятной молекулой-кандидатом, ответственной за развитие ГБН. Высвобождение NO из кровеносных сосудов, периваскулярных нервных окончаний или из ткани мозга является важным молекулярным пусковым механизмом при спонтанной ГБ [7, 56]. P. Sarchielli и соавт. оценили вариации активности пути L-аргинин/NO и уровней тромбоцитов циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) у пациентов, страдающих ХГБН. Было обнаружено снижение агрегационной реакции тромбоцитов. Снижение агрегации тромбоцитов сопровождалось увеличением продукции NO и цГМФ. Также было обнаружено значительное увеличение цитозольной концентрации ионов кальция по сравнению с группой контроля. Это сопровождалось снижением содержания тромбоцитов и индуцированной коллагеном секреции серотонина у пациентов с ГБН. Вышеуказанные данные были более очевидны у пациентов с ГБН, злоупотребляющих анальгетиками. Можно предположить, что повышенная активность NO-синтаз, проявляющаяся в тромбоцитах пациентов с ГБН, отражает аналогичную центральную активацию NO-синтаз в спинномозговом роге/ядре тройничного нерва и супраспинальных структурах, участвующих в модуляции ноцицептивного входа от миофасциальных черепных структур, способствующих центральной сенситизации. Увеличение активности NO-синтаз, по-видимому, связано с гипосеротонергическим статусом, особенно у пациентов, злоупотребляющих анальгетиками, и это может способствовать центральной сенситизации боли у пациентов с ГБН. Увеличение содержания глутамата в тромбоцитах у одних и тех же пациентов предполагает участие вышеупомянутой возбуждающей аминокислоты в спинномозговых и супраспинальных структурах, участвующих в индукции и поддержании ГБ [7, 57].

Участие NO в патогенезе артериальной гипертензии. АГ характеризуется сниженным биосинтезом NO, активацией РААС, сужением сосудов и микрососудистым обеднением [58]. При этом NO участвует в каждом из этих механизмов [7].

NO — это основной медиатор эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе развития АГ. Эндотелиальная дисфункция характеризуется снижением

биодоступности оксида азота [59]. В большей степени при АГ наблюдается дисфункция эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [60], так как именно эта изоформа катализирует образование NO эндотелиальными клетками.

Q. Li и соавт. описали механизм разобщения eNOS. Тетрагидробиоптерин (BH₄) является ключевым кофактором, ответственным за нормальный перенос электронов от редуктазного домена одного мономера eNOS к оксигеназному домену другого мономера с образованием NO. При его дефиците eNOS производит супероксид-анион [7, 60], что знаменует индукцию окислительного стресса в сосудах. Существует ряд исследований, подтверждающих данный механизм на животной модели [11, 61, 62] и в клинических испытаниях [11, 63–65].

NO является активной радикальной формой как кислорода (reactive oxygen species, ROS), так и азота (reactive nitrogen species, RNS). Эти соединения могут участвовать в цепной свободнорадикальной реакции или повреждать органические субстраты. Цепная реакция — это одна из основных причин, почему свободные радикалы могут вызывать повреждение далеко от места их образования. Любой орган или система могут подвергаться окислительному или нитрозативному стрессу. Однако наиболее предрасположены к стрессу мозг (высокая метаболическая активность и низкий уровень эндогенных антиоксидантов) и система кровообращения (колебания уровней кислорода и NO) [66, 67].

M. Kelm и соавт. выделили три причины нарушения NO-зависимой вазодилатации у пациентов с АГ: 1) сниженный синтез NO эндотелиальными клетками из-за нарушения пути передачи сигнала и/или снижения активности NO-синтазы, 2) ускоренная деградация NO в стенке сосуда и 3) структурные нарушения в стенке сосуда, приводящие к общему снижению дилататорной способности резистентных артерий [11, 68]. NO высвобождается из эндотелиальных клеток в ответ на гемодинамический удар и активацию различных рецепторов. NO стимулирует гуанилилциклазу с образованием 3',5'-цГМФ, что приводит к расширению сосудов гладкомышечных клеток сосудов. NO оказывает вазодилатирующее и антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки и подавляет агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов.

Повышенный биосинтез NO усиливает ангиогенез, а при сниженном уровне NO (например, в животных моделях, нокаутированных по eNOS) ангиогенез нарушен [11]. То есть условно ангиогенез начинается в ответ на гипоксию. Так, при АГ выявляются признаки нарушенного ангиогенеза и, как следствие, микрососудистое обеднение. Важно, что сами цифры АД не влияют на ангиогенез, и у нормотензивных людей с семейным анамнезом АГ также наблюдается микрососудистое обеднение [11, 58]. Недавние исследования подтвердили, что путь превращения L-аргинина в NO нарушен не только у лиц с АГ, но и у лиц с нормотонзией с анамнезом по эссенциальной АГ [69].

Резюмируя, если рассматривать каждое заболевание в отдельности, то можно отметить разнонаправленный биосинтез NO при ГБН и при АГ. Однако при рассмотрении фенотипа «ГБН + АГ», то есть при одновременном наличии у одного пациента двух изучаемых коморбидных заболеваний, интересно развитие феномена «гипоалгезии, связанной с гипертонией», описанного S. Ghione [53], и его трансформация во времени (при длительном анамнезе АГ [52]) в «гипералгезию». Вероятно, при длительном анамнезе АГ биосинтез NO изменяется от сниженного на повышенный, что начинает объединять механизмы сенситизации головной боли при АГ и при ГБН. Так, японские ученые по результатам исследований на животной модели (гипертензивные крысы DSS) показали, что повышенное АД увеличивает центральную активность нейрональной NOS (nNOS), чтобы сдерживать высокое кровяное давление [70]. Острый или хронический стресс характеризуются повышением активности индуцибельной NOS (iNOS) [71].

Эта трансформация весьма интересна, однако пока высказаны лишь гипотезы механизма ее развития. Не исключается, что эта трансформация биосинтеза NO при головной боли у пациентов с АГ генетически детерминирована [11]. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований молекулярно-генетических предикторов фенотипа «ГБН + АГ».

Модуляторы NO и NO-синтаз в лечении головной боли напряжения. Первые работы в этом направлении датированы началом 2000-х. Так, R. Ventura-Martínez и соавт. изучали роль NO в антиноцицептивном эффекте индометацина на модели функционального нарушения, вызванного болью, у крыс (модель PIFIR) и пришли к выводу, что антиноцицептивный эффект индометацина включает, по крайней мере частично, NO-циклический путь GMP на периферическом уровне [11, 72]. Позже, также была показана роль NO в антиноцицептивном эффекте других лекарственных препаратов, используемых для лечения ГБН, например диклофенака [73], кеторолака [74], нимесулида [75], цеlexоксиба [76], рофекоксиба [77], габапентина [78], мелатонина [79].

Модуляторы NO и NO-синтаз в лечении артериальной гипертензии. Тонус сосудов регулируется множеством аутокринных и паракринных систем: сосудистая ренин-ангиотензиновая система, калликреин-кининовая система, натрийуретическая пептидная система, эндотелин, механочувствительные ионные каналы, простаноиды, катехоламины и гиперполяризующий фактор эндотелия [11, 61]. Воздействие на эти системы уже сегодня активно используется в терапии АГ. Интересно, что эффекты многих сердечно-сосудистых препаратов, используемых при АГ, влияют на систему NO. Активация передачи сигналов NO или увеличение биодоступности NO — это ключевые механизмы, способствующие положительным эффектам данных препаратов на сердечно-сосудистую систему [7, 80]. Ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы третьего поколения, статины значительно улучшают эндотелиальную функцию и биоактивность NO [7, 81]. Ангиогенные факторы роста (фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста фибробластов) активируют работу синтаз оксида азота (NOS), так как требуют NO для своей работы. Это происходит посредством эффекторных молекул и их воздействия на рецепторы RAAS. Так, например, брадикинин и ангиотензин II индуцируют ангиогенез [7, 58].

На основании этого исследуются и разрабатываются новые схемы лечения, направленные на систему NO, включая доноры NO и стимуляторы NOS [7, 81].

Еще в 1996 г. M. Preik и соавт. (показали эффективность доноров NO (тринитрата глицерина, динитрата изосорбида и нитропруссиды натрия), а также заметили, что она зависит не от класса лекарственного препарата, а от степени тяжести АГ [82]. Эти данные ложатся в основу современных исследований. N.W. Rajapakse и соавт. предположили, что снижение биодоступности NO вносит существенный вклад в развитие именно резистентной гипертензии. А значит, доноры NO могут оказаться наиболее эффективными в этой когорте пациентов [83]. Сегодня это пилотные проекты и разработки, первые клинические испытания. Однако они перспективны, представляют большой научный и клинический интерес.

Предполагается, что медикаментозно воздействовать на систему NO в дополнение к другим звеньям терапии особенно целесообразно при резистентной АГ и коморбидности с другими заболеваниями (сердечная недостаточность, сахарный диабет, ожирение), так как NO-опосредованная эндотелиальная дисфункция у таких пациентов выражена больше. Уже сегодня при разработке препаратов для лечения АГ особое внимание уделяется системе NO. Например, небиволол (β-блокатор третьего поколения) обладает высокой селективностью в отношении β₁-адренорецепторов и вызывает расширение сосудов за счет взаимодействия с эндотелиальным путем L-аргинин/NO. Хотя небиволол снижает АД до такой же степени, что и обычные β-блокаторы и другие типы гипотензивных препаратов, он окажет положительное влияние на эндотелий сосуда [11, 84]. Небиволол высвобождает NO, тем самым предотвращает развитие АГ, связанной с хроническим дефицитом NO, и этот эффект, по-видимому, зависит от ингибирования системы ренин-ангиотензин [11, 85].

Модуляторы NO и NO-синтаз в лечении фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия». Перспективные лекарственные препараты, модулирующие систему NO у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ», представлены в табл. 1. Несмотря на то что ряд этих лекарственных препаратов не зарегистрированы в Российской Федерации или находятся на стадии доклинических испытаний, модуляция биосинтеза NO при рассматриваемом фенотипе может лечь в основу новых терапевтических стратегий в неврологии и кардиологии.

Таблица 1

Лекарственные препараты, модулирующие систему NO и перспективные для терапии фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия» ([86], в модификации П.В. Москалевой и соавт., 2021)

Группа	Подгруппа	Лекарственное средство
Ингибиторы продукции NO	Аминокислоты, ингибирующие NOS	L-NNA (L-NG-nitroarginine)
		L-NMMA (L-NG-monomethylarginine)
		NG-propyl-L-arginine
		L-Thiocitrulline
	Производные имидазола	TRIM (1-[2-(Trifluoromethyl)phenyl]-imidazole)
	Производные индазола	7-NI (7-Nitroindazole)
		7-NI-Br (7-Bromonitroindazole)
	Производные гидразина	Aminoguanidine
	Комбинации	ODQ ([1H-[1,2,4]Oxadiazole[4,3-a]quinoxalin-1-one])
		Methylene blue

Table 1

Drugs that modulate the NO system and are promising for the therapy of the “tension headache and arterial hypertension” phenotype ([86], modified by P.V. Moskaleva et al., 2021)

Group	Подгруппа	Лекарственное средство
Inhibitors of NO production	Amino acids inhibiting NOS	L-NNA (L-NG-nitroarginine)
		L-NMMA (L-NG-monomethylarginine)
		NG-propyl-L-arginine
		L-Thiocitrulline
	Imidazole derivatives	TRIM (1-[2-(Trifluoromethyl)phenyl]-imidazole)
	Indazole derivatives	7-NI (7-Nitroindazole)
		7-NI-Br (7-Bromonitroindazole)
	Hydrazine derivatives	Aminoguanidine
	Combinations	ODQ ([1H-[1,2,4]Oxadiazole[4,3-a]quinoxalin-1-one])
		Methylene blue

Заключение. Таким образом, в патогенезе фенотипа «ГБН + АГ» ведущими механизмами являются биохимический, сосудистый и мышечно-тонический.

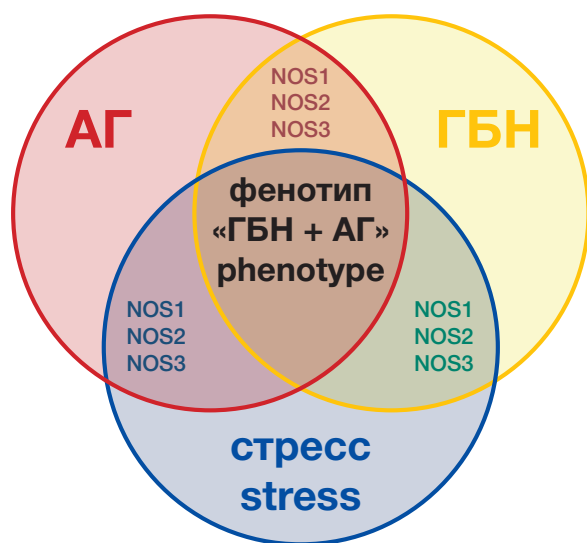


Рис. 2. Сходства патогенеза головной боли напряжения и артериальной гипертензии и нерешенные вопросы о роли NO и NO-синтаз как ключевых молекул патогенеза фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия» [11]
Fig. 2. Similarities in the pathogenesis of tension headache and arterial hypertension and unresolved questions about the role of NO and NO synthases as key molecules in the pathogenesis of the “tension headache (ГБН) and arterial hypertension (АГ)” phenotype [11]

В то же время по мере роста экспериментальных и клинических исследований расширяется наше понимание роли NO и NO-синтаз как одних из ключевых молекул в патогенезе как ГБН, так и АГ, а также в реализации негативного влияния ведущего внешне средового триггера этих нозологий — стресса и связанных с ним нейropsychологических расстройств (тревоги и депрессии) (рис. 2) [11].

Это важно с научной и клинической точек зрения, потому что в последние годы предложен новый класс лекарственных препаратов, модулирующих NO-синтазы и биосинтез NO как для лечения ГБН, так и АГ. Новые подходы к прогнозированию и болезнью-модифицирующей терапии распространенного фенотипа «ГБН + АГ» могут увеличить эффективность и безопасность лечения и улучшить качество жизни пациентов, а также уменьшить риск жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексеев В.В. Головная боль. М.: Ремедиум, 2000:150 с. [Yakhno N.N., Parfenov V.A., Alekseev V.V. Headache. M.: Remedium, 2000:150 p. (In Russian)].
2. Медведева Л.А., Загоруйко О.И., Гнездилов А.В. Распространенность головной боли среди пациентов специализированной клиники боли. *Российский журнал боли*. 2013;1(38):25–26. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20284891&>

- Доступен 11.05.2021. [Medvedeva L.A., Zagorulko O. I., Gnezdilov A.V. The prevalence of headache among patients of a specialized pain clinic. *Russian Journal of Pain (Rossiyskiy zhurnal boli)*. 2013;1(38):25–26. (In Russian). <https://elibrary.ru/item.asp?id=20284891& Accessed May 11, 2021>].
3. Chowdhury D. Tension type headache. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2012;15(1):83–88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024570/>
4. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(1):9–13. <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1436>. Доступно 10.05.2021. [Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E., Konstantinov V.V., Balanova Yu.A., Kapustina A.V. et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003–2010 Federal monitoring. *Cardiovascular therapy and prevention (Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika)*. 2011;10(1):9–13. (In Russian). <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1436>. Accessed May 10, 2021].
5. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people *The Lancet*. 2014;383(9932):1899–1911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1)
6. Prudentino M.P., Monetti C., Merico L., Cardinali V., Genco S., Lamberti P., Livrea P. The comorbidity of migraine and hypertension. A study in a tertiary care headache centre. *The Journal of Headache and Pain*. 2005;6(4):220–222. <https://doi.org/10.1007/s10194-005-0190-1>
7. Pietrini U., De Luca M., De Santis G. Hypertension in headache patients? A clinical study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2005;112(4):259–264. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00476.x>
8. Токарь О.О., Жмеренецкий К.В., Заднепровская В.В., Неврычева Е.В. Оценка экстракраниального и интракраниального артериального кровообращения у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией, сопровождающейся мигренью или головной болью напряжения. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2020;1:28–36. [Tokar' O.O., Zhmereneckiy K.V., Zadneprovskaya V.V., Nevrycheva E.V. Evaluation of extracranial and intracranial arterial blood flow in young patients with arterial hypertension associated with migraine or tension-type headache. *Far Eastern Medical Journal (Dal'nevostochnyy medicinskij zhurnal)*. 2020;1:28–36. (In Russian)]. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-28-36>
9. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Павлеева Е.Е. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018;9:15–26. [Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Pavleeva E.E. Features of the clinical picture in middle-aged patients with essential arterial hypertension. *Therapeutic archive (Terapevticheskij arhiv)*. 2018;9:15–26. (In Russian)]. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890915-26>
10. Парфенов В.А., Алексеев В.В., Шварева Н.С., Рыжак А.А. Головная боль у больных артериальной гипертензией. *Клиническая геронтология*. 2001;6(5):3–9. <https://cyberleninka.ru/article/n/golovnye-boli-u-patsientov-s-arterialnoy-gipertenzii-i-gipertonicheskimi-krizami/viewer> Доступно 09.08.2021. [Parfenov V.A., Alekseev V.V., Shvareva N.S., Ryzhak A.A. Headache in patients with arterial hypertension. *Clinical Gerontology (Klinicheskaya gerontologiya)*. 2001;6(5):3–9. (In Russian). <https://cyberleninka.ru/article/n/golovnye-boli-u-patsientov-s-arterialnoy-gipertenzii-i-gipertonicheskimi-krizami/viewer>. Accessed August 9, 2021].
11. Shnayder N.A., Petrova M.M., Moskaleva P.V., Shesternya P.A., Pozhilenkova E.A., Nasyrova R.F. The Role of Single-Nucleotide Variants of NOS1, NOS2, and NOS3 Genes in the Comorbidity of Arterial Hypertension and Tension-Type Headache. *Molecules*. 2021;26(1556):1–15. <https://doi.org/10.3390/molecules26061556>
12. Петрова М.М., Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Коморбидность артериальной гипертензии и головной боли напряжения. *Кардиология*. 2020;60(10):132–140. [Petrova M.M., Moskaleva P.V., Shnayder N.A., Nasyrova R.F. Comorbidity of arterial hypertension and tension-type headache. *Cardiology (Kardiologiya)*. 2020;60(10):132–140. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1363>
13. Olesen J. New international headache classification. *Neuroepidemiology*. 1989;8(2):53–55. <https://doi.org/10.1159/000110166>
14. Olesen J., Steiner T.J. The International classification of headache disorders. 2nd ed. (ICDH-II). *J. Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2004;75(6):808–811. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2003.031286>
15. ICHD-3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
16. Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Шкалы и опросники для диагностики головной боли напряжения. *Российский журнал боли*. 2020;18(4):8–18. [Moskaleva P.V., Shnajder N.A., Petrova M.M., Nasyrova R.F. Scales and questionnaires for diagnosing tension headaches. *Russian Journal of Pain (Rossiyskiy zhurnal boli)*. 2020;18(4):8–18. (In Russian)]. <http://doi.org/10.17116/pain2020180418>
17. Осипова В.В. Дисфункция перикраниальных мышц при первичной головной боли и ее коррекция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;4:29–35. <https://cyberleninka.ru/article/n/disfunktsiya-perikranialnyh-myshts-pri-pervichnoy-golovnoy-boli-i-ee-korreksiya> Доступно 11.05.2021. [Osipova V.V. Pericranial muscle dysfunction in primary headache and its correction. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics (Nevrologiya, nejropsixiatriya, psixosomatika)*. 2011;4:29–35. (In Russian). <https://cyberleninka.ru/article/n/disfunktsiya-perikranialnyh-myshts-pri-pervichnoy-golovnoy-boli-i-ee-korreksiya> Accessed May 11, 2021].
18. Белимова Л.Н., Баязин В.А. О патофизиологических основах головной боли напряжения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;5(160):139–147. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28303100> Доступно 11.05.2021. [Belimova L.N., Balyazin V.A. The pathophysiological basis of tension-type headache. *Kuban Scientific Medical Bulletin (Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik)*. 2016;5(160):139–147. (In Russian). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28303100> Accessed May 11, 2021].
19. Сорокина Н.Д., Перцов С.С., Селицкий Г.В. Нейробиологические механизмы головной боли напряжения и мигрени: сходства и различия. *Российский журнал боли*. 2018;3(57):96–108. [Sorokina N.D., Percov S.S., Selickii G.V. Neurobiological mechanisms of tension headache and migraine: similarities and differences. *Russian Journal of Pain (Rossiiskii zhurnal boli)*. 2018;3(57):96–108. (In Russian)]. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2018263417-429>
20. Медведева Л.А., Загорулко О.И., Шевцова Г.Е. Выраженность расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациентов с хронической головной болью. *Анестезиология и реаниматология*. 2016;61(5S):67. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27486262> Доступно 10.03.2021. [Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., Shevcova G.E. The severity of anxiety-depressive spectrum disorders in patients with chronic headache. *Anesthesiology and resuscitation (Anesteziologiya i reanimatologiya)*. 2016;61(5S):67. (In Russian). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27486262> Accessed May 10, 2021].
21. Janke E.A., Holroyd K.A., Romanek K. Depression increases onset of tension-type headache following laboratory stress. *Pain*. 2014;111(3):230–238. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.06.007>

22. Калашников В.И., Евтушенко С.К. Клинико-доплерографические сопоставления у пациентов с головной болью напряжения. *Международный неврологический журнал*. 2016;80(2):71–79. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26330977>. Доступно 11.05.2021. [Kalashnikov V.I., Evtushenko S.K. Clinical and Doppler comparisons in patients with tension-type headache. *International Neurological Journal (Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal)*. 2016;80(2):71–79. (In Russian). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26330977> Accessed May 11, 2021].
23. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ. 2001: 368 с. [Veyn A.M. Pain syndromes in neurological practice. M.: MEDpress-inform. 2001:368 p. (In Russian)].
24. Алексеев В.В., Шехтер А.И., Скоробогатых К.В., Шашкова Е.В. Головные боли при интракраниальной венозной дисфункции. *Боль*. 2008;3(20):15–21. <https://painrussia.ru/upload/iblock/49f/49f7e392cb68b69f11501cbb3bfd4733.pdf> Доступно 9.08.2021. [Alexeev V.V., Shechter A.I., Skorobogatich K.V., Shashkova E.V. Headaches with intracranial venous dysfunction. *Pain (Bol')*. 2008;3(20):15–21. (In Russian). <https://painrussia.ru/upload/iblock/49f/49f7e392cb68b69f11501cbb3bfd4733.pdf> Accessed August 9, 2021].
25. Токарь О.О., Жмеренецкий К.В. Первичные головные боли у пациентов с артериальной гипертензией, механизмы их возникновения, хронизации и методы раннего выявления. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2018;2:30–35. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35259440> Доступно 11.05.2021. [Tokar O.O., Zhmerenetsky K.V. Primary headaches in patients with arterial hypertension, mechanisms of their development, chronization and methods of early detection. *Far Eastern Medical Journal (Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal)*. 2018;2:30–35. (In Russian). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35259440> Accessed May 11, 2021].
26. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов. Учебно-методическое руководство. 2-е изд. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012:384 с. Shumilina M.V. Kompleksnaya ul'trazvukovaya diagnostika patologii perifericheskikh sosudov. Uchebno-metodicheskoe rukovodstvo. 2nd ed. M.: NTSSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN, 2012:384 p. (In Russian)].
27. Якубенко Ю.В. Динамика гемодинамических показателей у пациентов с хронической головной болью напряжения. *Научные ведомости. Серия «Медицина. Фармация»*. 2015;4(201):27–31. <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/19167> Доступно 11.05.2021. [Yakubenko Yu.V. Dynamics of hemodynamic parameters in patients with chronic tension headache. *Scientific Bulletin. Series "Medicine. Pharmacy" (Nauchny'e vedomosti. Seriya "Medicina. Farmatsiya")*. 2015;4(201):27–31. (In Russian). <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/19167> Accessed May 11, 2021].
28. Aaseth K., Grande R.B., Lundqvist C., Russell M.B. Pericranial tenderness in chronic tension-type headache: the Akershus population-based study of chronic headache. *The Journal of Headache and Pain*. 2014;15(1):58. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-58>
29. Алексеев В.В. Острые скелетно-мышечные болевые синдромы: неврологические аспекты лечения. *Справочник поликлинического врача*. 2006;10:60–64. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=20033> Доступно 11.05.2021. [Alexeev V.V. Acute musculoskeletal pain syndromes: neurological aspects of treatment. *Reference book of a polyclinic doctor (Spravochnik poliklinicheskogo vracha)*. 2006;10:60–64. (In Russian). <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=20033> Accessed May 11, 2021].
30. Do T.P., Heldarskard G.F., Kolding L.T., Hvedstrup J., Schytz H.W. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *The Journal of Headache and Pain*. 2018;19(1):84. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0913-8>
31. Bendtsen L., Fernández-de-la-Peñas C. The role of muscles in tension-type headache. *Current Pain and Headache Reports*. 2011;15(6):451–458. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0216-0>
32. Isaak A., Ellrich J. Neuronal nitric oxide synthase is involved in the induction of nerve growth factor-induced neck muscle nociception. *Headache*. 2011;51(5):734–743. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01854.x>
33. Pogoda J.M., Gross N.B., Arakaki X., Fonteh A.N., Cowan R.P., Harrington M.G. Severe Headache or Migraine History is Inversely Correlated With Dietary Sodium Intake: NHANES 1999–2004. *Headache*. 2016;56(4):688–698. <https://doi.org/10.1111/head.12792>
34. Chen L., Zhang Z., Chen W., Whelton P.K., Appel L.J. Lower Sodium Intake and Risk of Headaches: Results From the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly. *American Journal of Public Health*. 2016;106(7):1270–1275. <https://doi.org/10.2105/ajph.2016.303143>
35. Prakash S., Kumar M., Belani P., Susvirkar A., Ahuja S. Interrelationships between chronic tension-type headache, musculoskeletal pain, and vitamin D deficiency: Is osteomalacia responsible for both headache and musculoskeletal pain? *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2013;16(4):650–658. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.120487>
36. Prakash S., Shah N.D. Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: casual or causal association? *Headache*. 2009;49(8):1214–1222. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01483.x>
37. Каракулова Ю.В. Серотонинергические механизмы головной боли напряжения. *Российский журнал боли*. 2013;1(38):21–22. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20284885> Доступно 12.05.2021. [Karakulova Yu.V. Serotonergic mechanisms of tension headache. *Russian Journal of Pain (Rossijskij zhurnal boli)*. 2013;1(38):21–22. (In Russian). <https://elibrary.ru/item.asp?id=20284885> Accessed May 12, 2021].
38. Каракулова Ю.В. Серотонинергические механизмы хронификации головной боли напряжения. *Российский журнал боли*. 2017;1(52):9–10. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29160148> Доступно 12.05.2021. [Karakulova Yu.V. Serotonergic mechanisms of chronic tension headache. *Russian Journal of Pain (Rossijskij zhurnal boli)*. 2017;1(52):9–10. (In Russian). <https://elibrary.ru/item.asp?id=29160148> Accessed May 12, 2021].
39. Соколов А.Ю., Любашина О.А., Амелин А.В., Пантелеев С.С. Роль норадреналина в патогенезе первичных головных болей. *Нейрохимия*. 2013;30(4):289–300. [Sokolov A.Yu., Lyubashina O.A., Amelin A.V., Pantelev S.S. The role of norepinephrine in the pathogenesis of primary headaches. *Neurochemistry (Nejroximiya)*. 2013;30(4):289–300. (In Russian). <https://doi.org/10.7868/S1027813313040092>
40. Bougea A., Spantideas N., Galanis P., Katsika P., Boufidou F., Voskou P. et al. Salivary inflammatory markers in tension type headache and migraine: the SalHead cohort study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;41(4):877–884. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04151-4>
41. Vedova C.D., Cathcart S., Dohnalek A., Lee V., Hutchinson M.R., Immink M.A., Hayball J. Peripheral interleukin-1β levels are elevated in chronic tension-type headache patients. *Pain Research and Management*. 2013;18(6):301–6. <https://doi.org/10.1155/2013/796161>
42. Rambe A.S., Sjahrir H., Machfoed M.H. Tumour Necrosis Factor-α, Interleukin-1 and Interleukin-6 Serum Levels and Its Correlation with Pain Severity in Chronic Tension-Type Headache Patients: Analysing Effect of Dexametoprolfen Administration. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2017;5(1):54–7. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.024>
43. Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacology and Therapeutics*. 2008;120(2):157–171. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.08.003>
44. Nasyrova R.F., Moskaleva P.V., Vaiman E.E., Shnayder N.A., Blatt N.L., Rizvanov A.A. Genetics factors of nitric oxide's sys-

- tem in psychoneurological disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5):1604. <https://doi.org/10.3390/ijms21051604>
45. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2004;24(3):161–172. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00644.x>
46. Ashina M., Lassen L.H., Bendtsen L., Jensen R., Olesen J. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial. *The Lancet*. 1999;353:287–289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)01079-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)01079-4)
47. Ashina M., Bendtsen L., Jensen R., Lassen L.H., Sakai F., Olesen J. Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. *Brain*. 1999;122(9):1629–1635. <https://doi.org/10.1093/brain/122.9.1629>
48. Gupta R., Bhatia M.S. A report of cranial autonomic symptoms in migraineurs. *Cephalalgia*. 2007;27(1):22–28. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01237.x>
49. Hamada J. Pathophysiology of migraine —migraine generator. *Rinsho Shinkeigaku*. 2008;48(11):857–860. <https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.48.857>
50. Millan M.J. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*. 2002;66:355–474. [https://doi.org/10.1016/S0304-0082\(02\)00009-6](https://doi.org/10.1016/S0304-0082(02)00009-6)
51. Edvinsson L., Uddman R. Neurobiology in primary headaches. *Brain Research*. 2005;4(3):438–456. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.09.007>
52. Saccò M., Meschi M., Regolisti G., Detrenis S., Bianchi L., Bertorelli M. et al. The relationship between blood pressure and pain. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2013;15(8):600–605. <https://doi.org/10.1111/jch.12145>
53. Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Journal of Hypertension*. 1996;28(3):494–504. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.28.3.494>
54. Coba P., Bruehl S., Garber J., Smith C.A., Walker L.S. Is Resolution of Chronic Pain Associated With Changes in Blood Pressure-related Hypoalgesia? *Annals of Behavioral Medicine*. 2018;52(7):552–9. <https://doi.org/10.1093/abm/kax021>
55. Bruehl S., Chung O.Y. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2004;28(4):395–414. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.06.004>
56. Thomsen L.L., Olesen J. Nitric oxide in primary headaches. *Current Opinion in Neurology*. 2001;14(3):315–321. <https://doi.org/10.1097/00019052-200106000-00009>
57. Sarchielli P., Alberti A., Floridi A., Gallai V. L-Arginine/nitric oxide pathway in chronic tension-type headache: relation with serotonin content and secretion and glutamate content. *J. Neurological Sciences*. 2002;198(1–2):9–15. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00035-7)
58. Kiefer F.N., Neysari S., Humar R., Li W., Munk V.C., Battegay E.J. Hypertension and angiogenesis. *Current Pharmaceutical Design*. 2003;9(21):1733–1744. <https://doi.org/10.2174/1381612033454540>
59. Hermann M., Flammer A., Lüscher T. F. Nitric oxide in hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2006;8(12Suppl.4):17–29. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2006.06032.x>
60. Qiang Li, Ji-Youn Youn, Hua Cai. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension. *Journal of Hypertension*. 2015;33(6):1128–1136. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000587>
61. Shinozaki K., Nishio Y., Okamura T., Yoshida Y., Maegawa H., Kojima H. et al. Oral administration of tetrahydrobiopterin prevents endothelial dysfunction and vascular oxidative stress in the aortas of insulin-resistant rats. *Circulation Research*. 2000;87:566–573. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.7.566>
62. Podjarny E., Hasdan G., Bernheim J., Rashid G., Green Ja., Korzets Z., Bernheim J. Effect of chronic tetrahydrobiopterin supplementation on blood pressure and proteinuria in 5/6 nephrectomized rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(9):2223–2227. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh383>
63. Ihlemann N., Rask-Madsen C., Perner A., Dominguez H., Hermann T., Kober L., Torp-Pedersen C. Tetrahydrobiopterin restores endothelial dysfunction induced by an oral glucose challenge in healthy subjects. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2003;285:H875–H882. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00008.2003>
64. Maier W., Cosentino F., Lutolf R.B., Fleisch M., Seiler C., Hess O.M. et al. Tetrahydrobiopterin improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2000;35:173–178. <https://doi.org/10.1097/00005344-200002000-00001>
65. Hambrecht R., Hilbrich L., Erbs S., Gielen S., Fiehn E., Schoene N., Schuler G. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35:706–713. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00602-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00602-6)
66. Wang X., Michaelis E.K. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2010;2(12):1–13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00012>
67. Madamanchi N.R., Vendrov A., Runge M.S. Oxidative Stress and Vascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;25(1):29–38. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000150649.39934.13>
68. Kelm M., Preik M., Hafner D.J., Strauer B.E. Evidence for a multifactorial process involved in the impaired flow response to nitric oxide in hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Hypertension*. 1996;27(3):346–353. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.27.3.346>
69. Schlaich M.P., Parnell M.M., Ahlers B.A., Finch S., Marshall T., Zhang W.Z., Kaye D.M. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects. *Circulation*. 2004;110(24):3680–3686. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-62-68>
70. Tandai-Hiruma M., Kato K., Kemuriyama T., Ohta H., Tashiro A., Hagiwara K., Nishida Y. High blood pressure enhances brain stem neuronal nitric oxide synthase activity in Dahl salt-sensitive rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2013;40(3):197–204. <http://dx.doi.org/10.1111/1440-1681.12049>
71. Luiking Y.C., Ten Have G.A., Wolfe R.R., Deutz N.E. Arginine de novo and nitric oxide production in disease states. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012;303(10):E1177–E1189. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00284.2012>
72. Ventura-Martínez R., Déciga-Campos M., Díaz-Reval M.I., González-Trujano M.E., López-Muñoz F.J. Peripheral involvement of the nitric oxide-cGMP pathway in the indomethacin-induced antinociception in rat. *European Journal of Pharmacology*. 2004;503(1–3):43–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.09.018>
73. Ortiz M.I., Torres-López J.E., Castañeda-Hernández G., Rosas R., Vidal-Cantú G.C., Granados-Soto V. Role of the nitric oxide-cyclic GMP-K + channel pathway in the antinociception induced by atrial natriuretic peptide (ANP) and diclofenac. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*. 2002;45:174–177. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12434573/>
74. Lázaro-Ibáñez G.G., Torres-López J.E., Granados-Soto V. Participation of the nitric oxide-cyclic GMP-ATP-sensitive K(+) channel pathway in the antinociceptive action of ketorolac. *European Journal of Pharmacology*. 2001;426(1–2):39–44. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01206-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01206-7)
75. Islas-Cadena M., Aguirre-Bañuelos P., Granados-Soto V. Evidence for the participation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway in the antinociceptive effect of nimesulide. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 1999;42(2):87–92. [https://doi.org/10.1016/S1056-8719\(00\)00047-2](https://doi.org/10.1016/S1056-8719(00)00047-2)

76. Klein T., Eltze M., Grebe T., Hatzelmann A., Kömhoff M. Celecoxib dilates guinea-pig coronaries and rat aortic rings and amplifies NO/cGMP signaling by PDE5 inhibition. *Cardiovascular Research*. 2007;75(2):390–397. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.02.026>
77. Déciga-Campos M., López-Muñoz F.J. Participation of the NO-cyclic GMP pathway in rofecoxib-induced antinociception. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*. 2003;46:165–167. https://www.researchgate.net/publication/8938368_Participation_of_the_NO-Cyclic_GMP_Pathway_in_Rofecoxib-Induced_Antinociception Accessed May 12, 2021.
78. Mixcoatl-Zecuatl T., Flores-Murrieta F.J., Granados-Soto V. The nitric oxide-cyclic GMP-protein kinase G-K + channel pathway participates in the antiallodynic effect of spinal gabapentin. *European Journal of Pharmacology*. 2006;531(1–3):87–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.12.006>
79. Hernández-Pacheco A., Araiza-Saldaña C.I., Granados-Soto V., Mixcoatl-Zecuatl T. Possible participation of the nitric oxide-cyclic GMP-protein kinase G-K + channels pathway in the peripheral antinociception of melatonin. *European Journal of Pharmacology*. 2008;596(1–3):70–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.07.068>
80. Pinheiro L.C., Tanus-Santos J.E., Castro M.M. The potential of stimulating nitric oxide formation in the treatment of hypertension. *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2017;21(5):543–556. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1310840>
81. Giles T.D. Aspects of nitric oxide in health and disease: a focus on hypertension and cardiovascular disease. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2006;8(12):2–16. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2006.06023.x>
82. Preik M., Kelm M., Feelisch M., Strauer B.E. Impaired effectiveness of nitric oxide-donors in resistance arteries of patients with arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 1996;14(7):903–908. <https://doi.org/10.1097/00004872-199607000-00014>
83. Rajapakse N.W., Giam B., Kuruppu S., Head G.A., Kaye D.M. Impaired L-arginine-nitric oxide pathway contributes to the pathogenesis of resistant hypertension. *Clinical Science (Lond)*. 2019;133(20):2061–2067. <https://doi.org/10.1042/cs20190851>
84. Toblli J.E., DiGennaro F., Giani J.F., Dominici F.P. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vascular Health and Risk Management*. 2012;8:151–160. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s20669>
85. Fortepiani L.A., Ortiz M.C., Atucha N.M., García-Estañ J. Nebivolol ameliorates nitric oxide deficient hypertension. *The Scientific World Journal*. 2002;2:1676–1684. <https://doi.org/10.1100/tsw.2002.814>
86. Wegener G., Volke V. Nitric oxide synthase inhibitors as antidepressants. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(1):273–299. <https://doi.org/10.3390/ph3010273>

Поступила 20.05.2021

Принята к печати 08.10.2021