

УДК 577.175.823+612.884++616.857

## НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И СОСУДИСТЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПА МИГРЕНИ

© 2023 г. А. Ю. Соколов<sup>a, b, \*</sup>, Я. Б. Скиба<sup>b, \*\*</sup>, О. А. Любашина<sup>a, b, \*\*\*</sup>

<sup>a</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

<sup>b</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова” Минздрава РФ, Санкт-Петербург, 197022 Россия

\*e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com

\*\*e-mail: yaver-99@mail.ru

\*\*\*e-mail: lyubashinaoa@infran.ru

Поступила в редакцию 23.03.2023 г.

После доработки 27.03.2023 г.

Принята к публикации 02.04.2023 г.

Мигрень представляет собой форму первичной головной боли, от которой страдает не менее 10% населения планеты. Кроме рекомендаций по модификации образа жизни пациента, менеджмент мигрени подразумевает купирование уже возникшего приступа и/или профилактику его возникновения. В abortивном лечении этой цефалгии могут использоваться фармакологические агенты как неспецифического (например, ненаркотические анальгетики), так и специфического действия. К числу последних относят, в частности, серотонинергические средства классов триптанов (селективных агонистов 5-HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторов), дитанов (избирательных 5-HT<sub>1F</sub>-миметиков) и алкалоидов спорыньи (неселективных модуляторов различных подтипов 5-HT-рецепторов). В обзоре представлены известные к настоящему времени результаты множества фундаментально-прикладных исследований препаратов указанных групп, в ходе которых были выявлены нейрональные и сосудистые составляющие их антимигренозной фармакодинамики. Значительная часть этих данных получена *in vivo* на различных экспериментальных моделях мигрени, основанных на тригемино-вазкулярной теории ее патогенеза. Другие сведения являются итогами работы *ex vivo* на изолированных тканях и клеточных культурах. При анализе результатов этих исследований приводятся доказательства в пользу схожих механизмов реализации антимигренозного потенциала представителей всех перечисленных фармакологических классов, у которых нейротропная активность преобладает над прямым вмешательством в сосудистый тонус. Специальное внимание уделено неоднозначным и дискуссионным вопросам в этой области, успешное решение которых является залогом дальнейшего прогресса в фармакотерапии мигрени.

**Ключевые слова:** мигрень, головная боль, триптаны, ласмидитан, алкалоиды спорыньи, серотонин, нейрофизиология, механизм действия, вазоконстрикция

**DOI:** 10.31857/S0301179823030050, **EDN:** OYASZJ

### ВВЕДЕНИЕ

Из всех болевых синдромов первое место по распространенности занимает головная боль (ГБ), под которой понимается любое неприятное ощущение выше орбитомеатальной линии и/или заты-

лочного гребня. Международная классификация ГБ выделяет первичные и вторичные цефалгии; последние являются симптомом какого-либо самостоятельного заболевания, т.е. существует объективная причина их возникновения. Что касает-

**Сокращения:** в/в, п/к – внутривенно, подкожно; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ГБ – головная боль; ГЭБ – гемато-энцефалический барьер; ДГЭ – дигидроэрготамин; КГБ – кластерная головная боль; ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль; МБ – митохондриальный биоэнергетизм; РКД – распространяющаяся кортикальная депрессия; СЯТН – спинальное ядро тройничного нерва; ТВС – тригемино-вазкулярная система; ТГ – тройничный ганглий; ТМО – твердая мозговая оболочка; ТЦК – тригемино-цервикальный комплекс; ЦНС – центральная нервная система; 5-НТ (5-hydroxytryptamine) – серотонин; CGRP (Calcitonin gene-related peptide) – кальцитонин-ген-родственный пептид; L-NAME (N<sup>o</sup>-Nitro-L-arginine methyl ester) – N-омега-Нитро-L-аргинин метиловый эфир; NKA (Neurokinin A) – нейрокинин А; NO – монооксид азота; NOS – синтаза монооксида азота; PACAP (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) – пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза; SP (Substance P) – вещество “P”.

ся первичных ГБ, к числу которых относят головную боль напряжения, мигрень, тригеминальные автономные цефалгии, включая кластерную ГБ (КГБ), и так называемые “другие первичные ГБ”, то все они являются идиопатическими расстройствами, не имеют определенной этиологии и диагностируются на основании характерной клинической картины при условии исключения иных состояний, способных вызвать похожую симптоматику [2, 107].

Согласно определению российских экспертов, “мигрень – первичная форма ГБ, проявляющаяся приступами пульсирующей односторонней ГБ, продолжительностью 4–72 ч, которая сопровождается повышенной чувствительностью к свету, звуку, тошнотой и/или рвотой” [1]. С точки зрения соотношения распространенности, выраженности совокупного ущерба здоровью, яркости и разнообразия клинических проявлений, степени сопутствующей социальной дезадаптации, величины релятивных экономических потерь, а также уровня известности и изученности мигрень, безусловно, является наиболее заметной формой из всех первичных цефалгий.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МИГРЕНИ

В 1979 г. группа американских исследователей во главе с Майклом Московичем постулировала теорию патогенеза мигрени, позже получившую название “тригемино-вазкулярной”, суть которой заключается в том, что указанная форма ГБ представляет собой нейрососудистую патологию [161]. Согласно этой гипотезе, в основе формирования данной цефалгии лежит нарушение взаимодействия между экстра- и интракраниальными сосудами, тройничным нервом и структурами ЦНС, анатомически связанными в функционально единую тригемино-вазкулярную систему (ТВС) и образующими восходящий тригемино-таламо-кортикальный путь, находящийся под нейро-гуморальным контролем. Мигренозная атака возникает как следствие тригемино-вазкулярной активации, происходящей спонтанно или под действием различных экзо- и/или эндогенных триггеров [132] в условиях врожденного или приобретенного дефицита нисходящих антиноцицептивных влияний и приводящей к краниальной вазодилатации и развитию асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек и перивазальных тканей за счет антидромного высвобождения из периферических окончаний тройничных афферентов различных вазоактивных веществ, например, кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP), пептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза (PACAP), нейрокинина А (НКА), монооксида азота (NO) и субстанции Р (SP). В условиях менингovasкулита происходит ортодромная стимуляция и сенситизация периваскулярных волокон тройничного нерва, которые несут ноцицеп-

тивную информацию от мозговых оболочек и краниальных сосудов в спинальное ядро тройничного нерва (СЯТН), где осуществляется ее первичная обработка и дальнейшая передача в вышележащие структуры ЦНС. Аксоны нейронов СЯТН, каудальное подъядро которого (*trigeminal nucleus caudalis, Sp5C*) в совокупности с ипсилатеральным задним рогом верхних шейных сегментов спинного мозга рассматривается как единое нейроанатомическое образование, получившее название “тригемино-цервикальный комплекс” (ТЦК), формируют восходящие связи с различными субкортикальными областями мозга, включая таламус, который служит последней релейной инстанцией в передаче болевого сигнала соматосенсорным зонам коры [2, 74, 91, 169]. Вопрос о том, что же именно и каким конкретно образом приводит к первичной антидромной активации сенсорных окончаний тройничного нерва, остается открытым и является предметом постоянных дискуссий [65].

С момента появления, тригемино-вазкулярная теория в своем классическом представлении постоянно подвергается существенным корректировкам в свете новых клинических и экспериментальных наблюдений [2, 11, 102]. В частности, согласно современному пониманию, содержащиеся в первичных тригеминальных нейронах медиаторы играют неравнозначную роль в генезе мигрени и на сегодняшний день пальма первенства однозначно принадлежит CGRP. Именно это вещество считается основной “промигренозной” молекулой, в тени которой находятся остальные нейротрансмиттеры, такие как глутамат, NO, SP и т.д. [46, 70, 71, 122]. Пожалуй, единственный нейропептид, способный в обозримом будущем составить конкуренцию CGRP как, якобы, “главному мигренозному индуктору” – это PACAP, внимание к которому за последние 10 лет стабильно растет [100, 204]. Поскольку С-волокна афферентов тройничного нерва являются основным резервуаром CGRP, их антидромная активация – например, вследствие прохождения волны распространяющейся кортикальной депрессии (РКД) [156] или изменения функции гипоталамуса [102, 153] – может сопровождаться его высвобождением (причем не только из нервных окончаний, а на любом безмиелиновом участке мембраны нейрона) и повышением ортодромной возбудимости Ад-волокон, экспрессирующих рецепторы для этого пептида, что позволяет спекулировать о вероятном распределении функций С- и Ад-волокон в границах ТВС и может иметь значение в инициации и развитии приступа ГБ [72, 75]. Стоит отметить, что этот механизм может быть реализован как с участием пиальных и дуральных артерий, так и без такового, что важно в свете крайне противоречивых мнений, которые сложились относительно роли интра- и экстракраниальных сосудов в патогенезе мигрени [2]. Так, не-

которыми учеными ставится под сомнение важность, а иногда и сам факт существования асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек; во всяком случае, если этот процесс и происходит, он едва ли является абсолютно необходимым для развития мигренозного приступа. Высказываются предположения, что расширение черепных сосудов не является обязательным и постоянным звеном патогенеза мигрени, равно как вазоконстрикция не служит необходимым компонентом успешной терапии ее приступа, а если церебральная вазодилатация и наблюдается во время атаки мигрени, то она нередко рассматривается всего лишь как эпифеномен активации тригемино-парасимпатического рефлекса [32, 91].

Тем не менее, несмотря на противоречивость и неопределенность современных представлений о роли нейрогенного васкулита и вазодилатации, большинство исследователей по-прежнему единодушны в том, что именно менингеальные сосуды, включая синусы твердой мозговой оболочки (ТМО), а также крупные церебральные и экстракраниальные артерии являются основными “источниками боли” при мигрени [11, 18, 102]. Клеточные элементы сосудистой стенки, вместе с менингеальными иммунными клетками, а также периваскулярными сенсорными и вегетативными нервными волокнами образуют функционально единый континуум, участвующий в инициации и прогрессии мигренозной атаки за счет высвобождения различных биологически активных веществ [12, 24, 41, 70, 100, 143, 190, 205].

Таким образом, мигрень может рассматриваться как комплексное расстройство сенсорного процессинга в ЦНС, ассоциированное с невроваскулярными нарушениями на периферии, при этом четкая причинно-следственная связь между центральными и периферическими патофизиологическими событиями остается не ясной [65]. Нейрососудистая дисфункция вкупе с увеличением ноцицептивного трафика на фоне дефекта контроля со стороны стволовых и кортикальных структур, часто именуемых “генераторами мигрени” [193], сопровождаются развитием периферической и центральной сенситизации нейрональных звеньев тригемино-таламо-кортикального пути, что клинически будет проявляться характерным болевым синдромом, кожной аллодинией, фото-/фоно-/осмофобией и сопутствующей вегетативной симптоматикой [2, 11, 46, 74, 91, 102, 169].

## ЛЕЧЕНИЕ МИГРЕНИ

Кроме рекомендаций по модификации образа жизни пациента, менеджмент мигрени подразумевает купирование уже возникшего приступа (абортивное лечение) и/или профилактику его возникновения. Выбор той или иной тактики зависит от клинической картины заболевания (чис-

ло дней с ГБ в месяц, интенсивность приступов, выраженность сопутствующей симптоматики, степень дезадаптации и т.д.), наличия коморбидных патологий, переносимости и эффективности назначаемых препаратов, а также приверженности пациента к терапии [1, 2]. Стоит отметить, что, несмотря на заслужено растущую популярность немедикаментозных методов лечения, прежде всего различных способов неинвазивной электростимуляции (например, тройничного, блуждающего и затылочных нервов) [4, 81, 214], фармакологический подход, безусловно, является основным.

Цель abortивной терапии заключается в полном прекращении приступа ГБ (или хотя бы снижении его интенсивности и длительности), уменьшении вероятности рецидива мигренозной атаки, восстановлении общего состояния пациента и устранении сочетанных с ГБ симптомов, таких как тошнота, рвота, светобоязнь и т.д., для чего могут использоваться фармакологические средства как неспецифического, так и специфического действия [1, 2, 213, 218].

Препараты неспецифического действия имеют неизбирательный анальгетический потенциал и способны облегчить боль различного происхождения, например, при травме, новообразованиях или воспалении, и практически любой локализации, а не только головную (нестероидные противовоспалительные средства, анестетики, в некоторой мере – глюкокортикостероиды), или вообще не обладают заметной обезболивающей активностью (дофаминолитики, соли магния, ГАМК-модуляторы).

Все, кроме алкалоидов спорыньи, препараты специфического действия – т. наз. “триптаны”, “дитаны” и “гепанты” – специально создавались для лечения приступа мигрени и в настоящее время используются почти исключительно по этому показанию (триптаны и дигидроэрготамин применяются также и в abortивной терапии КГБ). Исходя из профиля нейрохимической активности, указанные препараты можно разделить на две неравные фармакологические группы: средства, селективно блокирующие рецепторы CGRP (гепанты) и серотонинергические средства различной степени избирательности действия (триптаны, дитаны и алкалоиды спорыньи). Настоящий обзор посвящен представителям второй группы, в то время как гепанты достойны отдельного рассмотрения.

## ТРИПТАНЫ

В настоящее время селективные агонисты серотониновых (5-НТ) рецепторов 1B/1D-подкласса – так называемые “триптаны” – являются одними из наиболее изученных и часто применяемых препаратов для купирования приступа мигрени и КГБ, эффективность которых подтверждена результатами многочисленных клини-

ческих исследований [22, 213, 218]. Исторически первым был суматриптан, появление которого в 1991 г. стало несомненным прорывом в abortивном лечении мигрени [119, 226]. По состоянию на март 2023 г. в мире используется 7 различных представителей группы триптанов, из них суматриптан [246], золмитриптан [242] и элетриптан [247] зарегистрированы в России в формах таблеток для приема внутрь (все препараты) и назального спрея (золмитриптан). За рубежом наратриптан, ризатриптан, алмотриптан выпускаются в таблетках, суматриптан доступен также в формах раствора для подкожного (п/к) введения и спрея или порошка для интраназального применения; не прекращаются работы по созданию инновационных лекарственных форм и способов доставки триптанов, что позволит улучшить их фармакокинетические характеристики и повысить эффективность и безопасность [152, 217, 236].

У триптанов нет внутренней классификации, хотя иногда их условно делят на два ряда: препараты с “быстрым” началом действия после перорального приема (менее 60 мин – суматриптан, золмитриптан, ризатриптан и элетриптан) и “медленным” началом действия (более 60 мин, наратриптан, фроватриптан и алмотриптан); клиническое значение такого рода деления сомнительно. Также встречаются попытки делить триптаны на 2 поколения, где к первому относят суматриптан, а ко второму – все остальные препараты [118, 172, 186, 226].

Триптаны структурно схожи с серотонином: в основе их молекулы находится индольное ядро, к которому в 3 и 5 положениях прикреплены различные радикалы, определяющие индивидуальные фармакокинетические особенности отдельных препаратов [213, 226]. В частности, триптаны отличаются липофильностью (низкая – у суматриптана и фроватриптана, средняя – у золми-, риза- и алмотриптана, высокая – у эле- и наратриптана) [138, 172, 186], что в теории может влиять на баланс периферических и центральных фармакодинамических эффектов, но едва ли имеет существенное клиническое значение при использовании пероральных форм [82].

Механизм антицефалгического действия триптанов связан с активацией соответствующих подклассов 5-НТ1-рецепторов и складывается из “сосудистого” и “нейронального” компонентов [118, 172, 212, 226], перед детальным ознакомлением с которыми уместно будет отметить, что метаболитные, Gi/Go-протеин-связанные 5-НТ1В- и 5-НТ1D-рецепторы имеют широкое распространение в различных тканях, включая вовлеченные в генез мигрени нейроанатомические структуры [2, 15, 87, 144, 169], и обеспечивают участие серотонина в ноцицептивном процессинге [14, 50, 108, 209].

#### *Фармакодинамика: прямое вазотропное действие*

Поскольку 5-НТ1В-рецепторы экспрессированы на гладкомышечных и эндотелиальных клетках стенки артерий головы [144], а их активация приводит к прямой и опосредованной вазоконстрикции за счет сокращения гладкомышечных элементов и угнетения эндотелиальной NO-синтазы (NOS) соответственно, то принято считать, что сосудистый компонент антимигренозного действия триптанов заключается в 5-НТ1В-опосредованном восстановлении тонуса расширенных краниальных артерий, точнее, триптаны препятствуют их избыточной дилатации [15, 18, 138, 172, 174, 210]. Указанное свойство нередко рассматривается как вазоконстрикторный эффект, что не вполне корректно, поскольку сужение сосудов было продемонстрировано главным образом в экспериментах на изолированных из разных анатомических регионов артериях [29, 76, 123, 146, 147, 151, 154, 179, 184, 185, 192, 196] и венах [47, 48, 126, 166] человека и животных. Редукция каротидного кровотока, описанная для суматриптана [42, 43, 101, 154, 164, 165, 185], элетриптана [101] и наратриптана [89] в опытах *in vivo*, тоже не может однозначно расцениваться как следствие или суррогат вазоконстрикции, хотя в опытах на наркотизированных собаках суматриптан вызывал дозозависимое уменьшение диаметра общей сонной и коронарной артерий [185]. Интересно, что наличие интактного эндотелия существенно ослабляло индуцированное суматриптаном сокращение изолированных базилярной артерии и подкожной вены кролика (рассматривается как модель коронарной артерии человека), в то время как удаление эндотелия или ингибирование NOS с помощью L-NAME усиливали контрактильный эффект препарата [21]. В экспериментах на крысах суматриптан лишь частично подавлял реакцию дилатации менингеальных сосудов в ответ на интракаротидное введение нитропруссид натрия, причем этот эффект был транзиторным и исчезал при продолжении инфузии NO-донора [6]. По данным магнитно-резонансной ангиографии, у здоровых добровольцев суматриптан не предотвращал вызванное инфузией PACAP-38 расширение поверхностной височной, средней менингеальной и средней мозговой артерий, хотя и восстанавливал тонус первых двух сосудов при “позднем” назначении, т.е. спустя 90 мин после прекращения введения нейропептида [84]. Этот же препарат не нарушал шунтирование по дуральным артерио-венозным анастомозам у свиней [63], а по данным ультразвуковой доплерометрии либо не изменял скорость кровотока в средней мозговой, базилярной, общей и наружной сонных артериях [64], либо существенно ее повышал в средней мозговой и внутренней сонной артериях у лиц с мигренью [39, 64, 215]. Ризатриптан при пероральном назначении с целью купирования мигренозной атаки не влиял

на скорость кровотока в обеих средних мозговых артериях [97]. Более того, *ex vivo* и *in vivo* для триптанов показан даже вазодилатирующий эффект, что говорит о дозозависимости и видоспецифичности их сосудистого действия, например, в отношении человека и грызунов [77, 137, 192]. Вместе с тем потенциальные вазоконстрикторные свойства определяют риски использования триптанов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 137, 146, 147, 186], что отражается в перечне противопоказаний к их применению [242, 246, 247].

#### *Фармакодинамика: нейротропное действие*

**Периферический нейрососудистый эффект.** Нейрональная составляющая фармакодинамики триптанов на уровне периферического звена ТВС представлена угнетением высвобождения нейропептидов из сенсорных окончаний тройничного нерва и блокадой проведения ноцицептивной информации в СЯТН, что связывают с эффектом активации как 5-НТ1В-, так и 5-НТ1D-рецепторов [66, 87, 89, 138, 159, 210], при этом последним нередко отводится ведущая роль [22, 172, 178]. Известно, что рецепторы указанных подклассов расположены на телах и отростках нейронов тройничного ганглия (ТГ), преимущественно иммунопозитивных по CGRP, SP и NOS, и, вероятно, непосредственно на проекционных клетках СЯТН [9, 45, 73, 105, 117, 144, 145].

Активация периферических пресинаптических 5-НТ1В/1D-рецепторов приводит к угнетению высвобождения из периваскулярных окончаний преимущественно С-волокон тройничного нерва CGRP и других медиаторов, что препятствует развитию краниальной вазодилатации с вероятным повышением сосудистой проницаемости, активации дуральных иммунных клеток и ортодромному возбуждению главным образом Аδ-ноцицепторов [46, 87, 102].

Так, в экспериментах на грызунах с использованием прижизненной микроскопии было показано, что суматриптан [137, 229] и ризатриптан [230, 231] дозозависимо подавляли нейрогенную дуральную вазодилатацию, вызванную электрическим раздражением тройничных афферентов через т. наз. “закрытое краниальное окно”. Учитывая факт, что нейрогенная дуральная вазодилатация также блокировалась селективным 5-НТ1D агонистом PNU-142633, а оба триптана не влияли на CGRP-индуцированное расширение артерий мозговых оболочек, результаты этих опытов свидетельствуют о том, что в условиях активации ТВС 5-НТ1В/1D-агонисты оказывают на уровне нейро-сосудистого синапса главным образом нейрональный эффект, который реализуется преимущественно при посредничестве пресинаптических 5-НТ1D-рецепторов, а их прямое вазотропное действие имеет скорее минорное значение, ибо препятствовать CGRP-вызванной дила-

тации менингеальных артерий путем активации сосудистых 5-НТ1В-рецепторов триптанов не могли. Суматриптан [36, 38, 126, 154, 197], золмитриптан [126, 151], ризатриптан [126, 231], наратриптан [126] и элетриптан [101] также ингибировали экстравазацию плазменных белков в ТМО, спровоцированную электростимуляцией ТГ. В опытах на кошках с использованием лазерного доплеровского флоуметра было показано, что суматриптан редуцировал усиление церебральной менингеальной микроциркуляции, вызванное указанным выше раздражением [90].

Суматриптан при предварительном внутривенном (в/в) введении существенно снижал количество дуральных тучных клеток (мастоцитов), дегранулирующих в ответ на ипсилатеральную электростимуляцию ТГ у крыс, а также нивелировал морфологические признаки активации эндотелиоцитов и агрегацию тромбоцитов в посткапиллярных венах ТМО [35]. Эти данные, полученные более 30 лет назад, демонстрируют немаловажный компонент фармакодинамики триптанов, поскольку, во-первых, медиаторы тучных клеток являются активаторами и сенситизаторами тройничных афферентов, что также отражается и в последующем усилении *c-fos*-реактивности нейронов ТЦК [141, 235], а во-вторых, с каждым годом расширяется понимание большой роли менингеальных иммунных клеток, точнее, локального нейро-иммунно-сосудистого взаимодействия, равно как и нейровоспаления в патобиологии мигрени [12, 24, 41, 70, 143, 190, 205].

**Эффект на уровне ТГ и СЯТН: результаты электрофизиологических исследований.** В свою очередь, эффект активации 5-НТ1В/1D-рецепторов, локализованных пресинаптически на центральных отростках нейронов тройничного узла, заключается в угнетении выделения из нервных окончаний глутамата, SP, CGRP и NO, что, очевидно, тормозит тригемино-вазодилатацию сенсорную трансмиссию на уровне СЯТН. В опытах на животных с использованием электрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции, суть которой заключается во внеклеточной микроэлектродной регистрации спайковой активности менингеально-чувствительных нейронов тригемино-таламического пути [3], было показано, что в/в введение суматриптана [110, 131], золмитриптана [92, 151, 52], ризатриптана [51] и наратриптана [19, 53, 89, 93, 111, 171] сопровождалось подавлением ответов тригемино-цервикальных нейронов на электро-раздражение ТМО, при этом в некоторых ранних работах действие наратриптана отменялось как 5-НТ1В-, так и 5-НТ1D-антагонистами. Существуют и альтернативные данные, согласно которым участие нейрональных 5-НТ1В-рецепторов в угнетении тригеминальной ноцицептивной трансмиссии незначительно. Во всяком случае, в эксперименте на крысах было показано, что в/в введение селективного 5-НТ1В-агониста CP-93,129 не нарушает

вызванную электрической стимуляцией средней менингеальной артерии активность нейронов ТЦК [52]. В двух из перечисленных выше исследованиях оценивался эффект наратриптана и на спонтанную частоту разрядов клеток ТЦК, которую он либо не изменял [53], либо тормозил [171]; в свою очередь, суматриптан не оказывал влияния на фоновую нейрональную активность [110].

Следует учесть, что на такой модели, при системном введении препарата без использования методики сенситизации указанных клеток, точно определить нейроанатомический уровень ингибирования их вызванной активности нельзя: с равной вероятностью вещество может связываться как с пре-, так и с постсинаптическими рецепторами в границах СЯТН или даже подавлять возбудимость первичных афферентных нейронов ТГ. Верифицировать именно центральный сайт действия триптанов помогли эксперименты с локальной микроинъекционной доставкой препаратов в ТЦК. Было показано, что при указанном способе введения суматриптан, золмитриптан [206] и наратриптан [25, 66] подавляли ответы нейронов этой структуры на раздражение ТМО, причем эффект последнего отменялся 5-НТ1В/1D-антагонистами, а суматриптан с золмитриптаном тормозили еще и фоновую импульсную активность. У кошек ионофорез элетриптана в 5-НТ1В/1D-зависимой манере приводил к нивелированию повышения частоты спонтанных спайков дура-сенситивных нейронов ТЦК, вызванного интракаротидным введением нитроглицерина – признанного активатора ТВС [139]. Кроме этого, в опытах на кошках суматриптан редуцировал усиление импульсации клеток ТЦК, индуцированное местным введением NMDA-агонистов [88], что может свидетельствовать о постсинаптическом действии препарата. Данные электронной микроскопии, демонстрирующие как пре-, так и постсинаптическую локализацию 5-НТ1D-рецепторов в ТЦК у крыс, частично подтверждают это предположение [148].

Тем не менее, высказанные в ранних статьях предположения о центральном механизме действия триптанов непосредственно на уровне тел проекционных нейронов ТЦК [88], т.е. путем активации экспрессированных на их мембране 5-НТ1-рецепторов, не нашли своего экспериментального подтверждения в более поздних работах, выполненных на той же электрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции, но с оценкой возбудимости не наивных, а сенситизированных нейронов. В частности в опытах на крысах было показано, что суматриптан при в/в введении может предотвращать, но не купировать уже развившуюся сенситизацию клеток ТЦК [31, 142], спровоцированную дуральной аппликацией т. наз. “воспалительного супа” (смесь брадикинина, серотонина, гистамина и простагландина E2 с  $pH < 7$ ), который широко используется в экспериментальной цефалгологии [180]. При этом

суматриптан никоим образом не влиял на сенситизацию нейронов ТГ [142], из чего авторы исследований сделали вывод о том, что нейрональный механизм действия триптанов заключается в 5-НТ1В/1D-опосредованном пресинаптическом ингибировании ноцицептивного трафика в первом синапсе тригемино-таламо-кортикального пути за счет подавления высвобождения медиаторов из окончаний центральных отростков клеток ТГ. Результаты этих экспериментальных работ согласовывались с итогами клинических наблюдений, выполненных практически тем же авторским коллективом, в ходе которых была выявлена крайне низкая эффективность триптанов в купировании приступа мигрени с кожной аллодинией, которая является клиническим коррелятом центральной сенситизации [30].

Однако в еще более поздних опытах на изолированных нейронах ТГ крыс суматриптан угнетал кальциевые токи, усиливал выход калия [106], ингибировал работу TRPV1-каналов [80], а также в 5-НТ1D-зависимой манере нивелировал возбуждающий эффект провоспалительных медиаторов [106] и подавлял активность кислото-чувствительных ионных каналов (ASICs), играющих заметную роль в развитии периферической сенситизации [99]. Наратриптан при в/в назначении крысам реверсировал нейрофизиологические проявления сенситизации нейронов ТЦК, индуцированной введением нитроглицерина, а именно снижал частоту их спонтанных разрядов, подавлял Аδ- и С-ответы на электростимуляцию ТМО и понижал чувствительность рецептивных полей кожи морды к разномодальному механическому воздействию [5]. Результаты этого исследования опровергают ранее сделанные выводы о невозможности купирования триптанами устоявшейся центральной сенситизации [31, 142] и говорят в пользу реализации описанного выше механизма постсинаптического ингибирования активности клеток ТЦК [88]. Впрочем, существенные методические различия сравниваемых работ, например, принципы индукции сенситизации и изучаемые триптаны, не позволяют делать однозначные заключения о правоте тех или иных авторов. Тем не менее, в поддержку выводов С. Акермана с соавторами [5] говорит тот факт, что у мышей суматриптан при внутрибрюшинном введении нивелировал вызванные РКД признаки устоявшейся центральной сенситизации, а именно фациальную температурную гипералгезию, фотофобию и снижение двигательной активности [208]. В любом случае, клинико-терапевтическая интерпретация всех экспериментальных данных заключается в рекомендации принимать триптаны, по-возможности, в самом начале атаки мигрени, т.е. до развития стойкой сенситизации “тригемино-васкулярных нейронов 1–3-го порядков” и формировании развернутой картины приступа [2, 213]. В опытах *ex vivo* [106] и *in vivo* [33, 207] суматриптан вызы-

вал транзиторное усиление возбудимости дуральных афферентов крыс, что согласуется с клиническими наблюдениями о возможном преходящем усилении ГБ у лиц с приступом мигрени после приема триптанов.

**Влияние на экзоцитоз CGRP и метаболизм нейронов.** Результаты биохимических, морфологических и иммуногистохимических исследований дополняют представление о нейрональном механизме антимигренозного действия триптанов, в основе которого лежит торможение экзоцитоза биологически активных веществ из окончаний периферических и центральных отростков нейронов ТГ. Так, в опытах *in vivo* авитриптан при в/в введении блокировал спровоцированное стимуляцией ТМО высвобождение CGRP в кровотоке яремной вены [134], аналогичный эффект оказывал золмитриптан с той лишь разницей, что стимулировали ТГ [151]. У крыс в/в инъекция суматриптана предотвращала индуцированные электрораздражением ТГ экзоцитоз CGRP из дуральных периваскулярных терминалей [136] и повышение уровня этого пептида в образцах крови, полученных из верхнего сагиттального синуса [34]. У кошек суматриптан снижал концентрацию CGRP в крови наружной яремной вены, повышенную на стороне стимуляции ТГ [90]. В клиническом исследовании суматриптан в форме назального спрея или при п/к введении понижал плазменную концентрацию CGRP параллельно с уменьшением интенсивности ГБ во время индуцированной нитроглицерином или спонтанно возникшей атаки мигрени соответственно [90, 127]. У здоровых добровольцев этот же препарат при парентеральном введении подавлял усиление локального кровотока в коже лба после аппликации капсаицина; авторы связали этот эффект со способностью препарата угнетать высвобождение CGRP из капсаицин-чувствительных кожных окончаний тройничного нерва [121].

В культуре нейронов ТГ крыс суматриптан подавлял стимулированную деполяризацию или провоспалительными агентами, но не базальную, секрецию CGRP [69]. В изолированных тканях крыс этот же препарат ингибировал вызванное хлоридом калия высвобождение CGRP: на 31% в ТМО, на 44% – в ТГ и на 56% – в СЯТН, причем данный эффект реверсировался 5-НТ1В/1D антагонистом GR127395 и частично воспроизводился 5-НТ1D-, но не 5-НТ1В-агонистами [9]. Аналогичное действие суматриптан оказывал *ex vivo* и на препаратах ТМО, ТГ и СЯТН мышей [137].

У крыс и мышей суматриптан при системном назначении предотвращал, в т.ч. в 5-НТ1В-зависимой манере, индукцию *c-fos*-экспрессии в нейронах каудальной порции СЯТН после интрацеребрального введения капсаицина, каррагенина или аутологичной крови, что свидетельствует о подавлении нейронального метаболизма [157–159, 170]. В опытах на крысах электростимуляция ТГ ин-

дуцировала морфологические изменения CGRP-иммунореактивных нервных волокон в ТМО и способствовала увеличению количества в ТЦК нейронов, экспрессирующих *c-jun*- и *c-fos*-белки; элетриптан нивелировал эти изменения, одновременно нарушая экспрессию CGRP в перикарионе клеток ТГ [135]. Исходя из представления о том, что повышение метаболической активности в ТЦК вследствие электрораздражения ТГ должно сопровождаться усилением локального кровотока в указанном комплексе, Р.Б. МакКолл продемонстрировал это в острых опытах на кошках с использованием лазерного доплеровского флоуметра и показал, что в/в введение суматриптана существенно нивелирует эти изменения микроциркуляции [155].

Интересно, что в исследованиях на кошках элетриптан и золмитриптан, но не суматриптан, препятствовали вызванному электростимуляцией верхнего сагиттального синуса накоплению *c-fos*-белков в ТЦК; авторы объяснили этот факт разной липофильностью препаратов и, соответственно, их способностью проникать через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) и оказывать прямое угнетающее влияние на клетки указанного ядра [113, 159]. Похожий результат был получен в опытах на крысах, где суматриптан при в/в введении также не предотвращал экспрессию *c-fos*-протеинов, индуцированную электрораздражением ТГ [136]. Уместно будет отметить, что тема способности триптанов проникать в ЦНС поднималась и в электрофизиологическом исследовании, где было показано, что суматриптан при в/в назначении подавляет ответы нейронов ТЦК только после повреждения ГЭБ путем инфузии гиперосмолярного раствора маннитола [131]. Однако корректность этих данных, равно как и сделанных по ним выводов, ставят под сомнение результаты более поздней работы, в которой было показано, что суматриптан при в/в инфузии угнетает вызванную нейрональную активность в ТЦК без повреждения ГЭБ [110]. В опытах на вагосимпатэктомированных собаках суматриптан 5-НТ1В-обратимо и 5-НТ1D-независимо ингибировал усиление кровотока в наружной сонной артерии, вызванное интракаротидной инфузией капсаицина, но не альфа-CGRP или ацетилхолина, и только при интратекальном, но не в/в назначении; в свою очередь липофильный донитриптан проявлял аналогичный эффект при в/в введении [164, 165]. В любом случае, тема прохождения суматриптана через ГЭБ, сопряженная с обсуждением полноты реализации его центральных нейрональных эффектов, равно как и вопрос нарушения ГЭБ во время атаки мигрени, являются предметом продолжающихся научных дискуссий [186].

**Эффект на супраспинальном уровне.** Широкое представительство 5-НТ1-рецепторов в супрасегментарных структурах, в т.ч. имеющих непосредственное отношение к патофизиологии ГБ [15],

определяет дополнительные точки приложения действия триптанов [138, 186]. Данные позитронно-эмиссионной томографии подтверждают наличие участков связывания суматриптана [59] и золмитриптана [219], а именно 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов в супраспинальных областях ЦНС у лиц с мигренью. Суматриптан при п/к введении параллельно с облегчением ГБ нормализовал скорость синтеза серотонина в головном мозге, повышение которой было спровоцировано атакой мигрени [188]. У крыс наратриптан при в/в и локальном микроионофоретическом введениях 5-HT<sub>1B</sub>/1D-обратно уменьшал вызванную электростимуляцией ТМО или местным введением глутамата активность менингеально-чувствительных нейронов вентрального задне-медиального ядра таламуса (т. наз. “тригемино-васкулярных нейронов 3-го порядка”), прерывая тем самым поступление сенсорной информации в кору [198]. Кроме того, препарат усиливал активность проецирующихся в СЯТН ингибиторных нейронов образований эндогенной антиноцицептивной системы. В частности, у крыс микроинъекции наратриптана в вентро-латеральную область околосредоводного серого вещества [16], равно как и в парвоцеллюлярную зону паравентрикулярного ядра гипоталамуса [183], сопровождалась уменьшением фоновой активности нейронов ТЦК и редукцией их ответов на раздражение ТМО. При в/в введении крысам наратриптан снижал частоту разрядов оп-клеток и повышал спайковую активность off-клеток большого ядра шва, воспроизводя таким образом аналогичный эффект морфина [78].

В свою очередь, в опытах *in vitro* было показано, что суматриптан 5-HT<sub>1B</sub>/1D-зависимо угнетает как ГАМК-, так и глутаматергическую синаптическую передачу в околосредоводном сером веществе, что в итоге также приводит к усилению нисходящих тормозных влияний этой структуры на тройничный ноцицептивный трафик [124]. Этот же препарат в 5-HT<sub>1B</sub>-обратимой манере пресинаптически ингибировал глутаматергическую трансмиссию в срезах ядра ложа конечной полоски крыс [98], которое играет важную роль в контроле вегетативных, нейроэндокринных и поведенческих реакций на стрессорные стимулы [104]. Известно, что указанное ядро вовлечено в патогенез тревожно-депрессивных состояний, нередко развивающихся на фоне хронических болевых синдромов [233], включая мигрень [67, 130], а также может участвовать в индукции мигренозного приступа, инициируя активацию менингеальных ноцицепторов, опосредованную парасимпатическими нейронами верхнего слюноотделительного ядра и крылоносового ганглия [2, 32].

**Механизм антиэметического действия триптанов.** Одной из дополнительных и полезных особенностей фармакодинамики триптанов является их способность угнетать тошноту и рвоту — ассоциированные с ГБ вегетативные гастроинтестинальные

симптомы, появление которых на высоте приступа мигрени отмечает у себя до 70% пациентов [2]. Предполагается, что препараты восстанавливают нормальную моторику желудочно-кишечного тракта, однако детальные механизмы реализации этого эффекта не ясны [44]. На основании результатов исследования на бодрствующих собаках высказывалось мнение, что триптаны могут усиливать желудочную аккомодацию после приема пищи и устранять чувство раннего насыщения: это указывает на возможный терапевтический потенциал препаратов при функциональной диспепсии [58, 160], но не объясняет антиэметическое действие при мигрени. Более того, у здоровых лиц суматриптан значимо тормозил опорожнение желудка от жидкой пищи [189], что позволяет предположить нозоспецифичность гастрокинетического эффекта триптанов. Во всяком случае, в опытах на кошках было показано, что электрическая стимуляция верхнего сагиттального синуса вызывает увеличение спайковой активности нейронов ядра одиночного тракта, которое в 5-HT<sub>1B</sub>/1D-обратимой манере устраняется микроионофоретическим введением элетриптана и наратриптана. Принимая во внимание роль указанного ядра в генезе тошноты и рвоты [112], результаты данного исследования могут служить объяснением как механизма развития этих симптомов во время приступа мигрени, так и эффективности триптанов в их ликвидации [115]. Интересно, что у крыс суматриптан при в/в введении не влиял на *c-fos*-экспрессию в ядре одиночного тракта, индуцированную введением аутологичной крови в *cisterna magna* [170]. Вместе с тем, учитывая возможную связь между ноцицепцией и рвотой [140], существует вполне логичное представление, что антиэметическое действие триптанов есть простое следствие их анальгетического эффекта по принципу “нет ГБ — нет рвоты” [138].

**Триптаны и лекарственный абзус.** Злоупотребление триптанами (прием в течение 10 и более дней в месяц на протяжении более 3-х мес.) может привести к формированию вторичной лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ), требующей отдельного лечения [1, 2]. Патогенез ЛИГБ не ясен, но в опытах на крысах было показано, что длительное или повторное назначение суматриптана и наратриптана вызывает кожную тактильную аллодинию, персистирующее после отмены препарата увеличение содержания CGRP в дуральных афферентах и повышение экспрессии в них нейрональной NOS. Авторы определили указанные изменения как “триптан-индуцированную латентную сенситизацию”, что критически повышает чувствительность к мигренозным триггерам и может являться нейробиологической основой развития ЛИГБ [56, 57]. Позже появились данные о роли Nav1.9-каналов в патогенезе триптан-индуцированной ЛИГБ как посредников возбуждающего эффекта NO на дуральные

афференты, проявляющегося в усилении секреции CGRP, менингеальной вазодилатации и дегрануляции тучных клеток, медиаторы которых, в свою очередь, потенцировали функцию Nav1.9-каналов, усиливая воспаление и ноцицептивный сигналинг [27]. В свете этих данных перспективной выглядит разработка комбинированного агента двойного действия NXN-188, сочетающего в себе свойства 5-HT<sub>1B/1D</sub> – агониста и ингибитора нейрональной NOS [13]; к сожалению, несмотря на сравнительно позитивные итоги экспериментально-клинических исследований [20, 176, 226], в настоящее время работа по его изучению приостановлена.

**Триптаны вне мигрени.** По сей день фармакодинамика триптанов определяет ограниченность их клинического использования только как препаратов для купирования приступа мигрени или КГБ. Есть единичные данные по эффективности наратриптана [28] и суматриптана [8] при постпункционной ГБ после выполнения спинальной анестезии. Клинические наблюдения на малых выборках свидетельствуют, что суматриптан при п/к [128, 129] и интраназальном [199] способах введения может быть полезен для купирования боли при невралгии тройничного нерва. В моноцентровом рандомизированном контролируемом исследовании п/к назначение суматриптана сопровождалось улучшением качества восстановления и снижением ГБ после операции микрососудистой декомпрессии черепных нервов у пациентов с тройничной невралгией или гемифациальным спазмом [220]. В экспериментальных работах последнего десятилетия прошлого века нередко подчеркивалось эксклюзивное нейрофизиологическое действие триптанов в границах именно ТВС в классическом ее понимании. Например, у крыс и морских свинок суматриптан блокировал нейрогенное пропотевание плазменных белков исключительно в ТМО, но не в экстракраниальные ткани [36–38]. Наратриптан ингибировал ответы нейронов ТЦК на электрическую и механическую стимуляцию ТМО и кожи морды крысы, но не влиял на активность клеток заднего рога спинного мозга, вызванную ноцицептивным механическим раздражением задней лапы [53]. Более того, суматриптан при в/в введении не предотвращал c-fos-экспрессию в ТЦК, вызванную аппликацией формалина на слизистую носа у крыс; авторы спекулируют о якобы “тканевой зависимости” действия препарата, намекая на его эффективность в случае индукции c-fos-реактивности в ТЦК исключительно при менингеальной стимуляции [170]. В своем обзоре 2005 г. Дж. А. Ламберт подчеркивал, что *“Naratriptan and other successful 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor-activating antimigraine agents are not analgesics in the normal sense of the word and have little effect on non-craniovascular pain”* [138].

Однако позже, на основании результатов иммуногистохимических опытов по изучению пред-

ставительства 5-HT<sub>1B/1D/1F</sub>-рецепторов в первичных афферентных нейронах тройничного и спинальных ганглиев было высказано робкое предположение, что *“triptans are theoretically able to bind to receptors at each level of the peripheral neuraxis without any apparent anatomical preference for the head”* [45]. Действительно, результаты многочисленных исследований на животных с использованием различных экспериментальных моделей свидетельствуют о наличии у триптанов, прежде всего суматриптана, анальгетической активности при висцеральной и соматической боли внекраниальной локализации, причем преимущественно воспалительного генеза [40, 168, 221, 232], о чем есть сравнительно подробный систематический обзор [7]. Кроме того, у крыс на модели ишемического-реперфузионного повреждения миокарда суматриптан показал кардиопротективный эффект, сопровождающийся заметным снижением маркеров цитолиза и воспаления и улучшением функции левого желудочка [195]. Суматриптан также нивелировал биохимические и патоморфологические последствия эпизодов ишемии/реперфузии в яичке [61] и кишечнике [85], спровоцированных перекрутом/деторсией и обратимой окклюзией верхней брыжеечной артерии соответственно. В опытах на грызунах этот препарат дозозависимо улучшал прижигление кожного лоскута [60], проявлял антиаллергический и нейропротективный эффекты на моделях овалбумин-индуцированного ринита [109] и винкристин-спровоцированной нейропатии [133] соответственно, а также оказывал противозудное действие при хлорохин-вызванном прурите [103]. Суматриптан оказывал защитное действие на модели вызванного уксусной кислотой колита у крыс, уменьшая выраженность патоморфологических изменений кишки, снижая уровни биомаркеров воспаления и тормозя потерю массы тела [116]. У мышей препарат проявлял либо бифазный [96], либо угнетающий [162, 163] эффекты на пентилентетразол-индуцированные судороги, а у крыс уменьшал тяжесть эпилептического статуса, вызванного литий-пилокарпиновой смесью [79]. Стоит особо отметить, что почти во всех перечисленных случаях авторами подчеркивалось вовлечение 5-HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторов и NO-цГМФ сигнального пути. Все эти результаты могут идти вразрез с существующими представлениями о фармакологических и терапевтических свойствах триптанов, включая их вазоконстрикторный потенциал, но они позволяют ожидать в будущем расширение показаний к их назначению.

**Триптаны и 5-HT<sub>1A/1F</sub>-рецепторы.** Помимо лигандирования 5-HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторов, триптаны могут проявлять разной степени выраженности агонистическую активность в отношении 5-HT<sub>1A</sub>- и 5-HT<sub>1F</sub>-рецепторов [55, 185, 186]. В частности, подавляющий эффект наратриптана на вызванную стимуляцией ТМО активность нейронов ТЦК [25], равно как и на глутамат-ин-

дуцированные ответы клеток вентрального задне-медиального ядра таламуса [198], снижался на фоне действия как 5-HT<sub>1B/1D</sub>-антагониста GR-127935, так и 5-HT<sub>1A</sub>-блокаторов WAY-100635 или (S)-WAY 100135. Интересно, что возбудимость таламических нейронов угнеталась и 5-HT<sub>1A</sub>-миметиком (R)-(+)-8 (OH)-DPAT [198]. На основании результатов о том, что ингибирующий эффект нарatriптана на вызванные электростимуляцией ТМО ответы нейронов ТЦК частично сохранялся после блокады как 5-HT<sub>1B</sub>-, так и 5-HT<sub>1D</sub>-рецепторов, а 5-HT<sub>1F</sub>-агонист LY344864 оказывал схожее подавляющее действие, не отменяемое 5-HT<sub>1B</sub>- и 5-HT<sub>1D</sub>-антагонистами, был сделан вывод о наличии у нарatriптана 5-HT<sub>1F</sub>-миметической активности [89]. По мнению авторов другого исследования, *in vitro* суматриптан ингибировал вызванное хлоридом калия высвобождение CGRP в изолятах ТМО крыс при участии 5-HT<sub>1D</sub>- и 5-HT<sub>1F</sub>-рецепторов [9]. В работе К.Л. Хоскин с соавторами участие 5-HT<sub>1F</sub>-рецепторов в угнетении нарatriптаном и элетриптаном активности нейронов ядра одиночного тракта обоснованно предполагалось, хотя и не тестировалось в нейрoхимическом анализе [115].

## ДИТАНЫ

Данные о слабой агонистической активности триптанов в отношении 5-HT<sub>1F</sub>-рецепторов [55, 186, 223] и понимание роли этих рецепторов в функционировании ТВС [15, 45, 87, 89, 159] послужили основанием для разработки нового класса серотонинергических препаратов для купирования приступа мигрени – селективных агонистов 5-HT<sub>1F</sub>-рецепторов (SSOFRAs – *Selective Serotonin One F Receptor Agonists*, или “дитаны”), из числа которых наиболее известными являются вещества под шифрами LY-334370, LY-344864 и COL-144 (LY-573144), он же ласмидитан. В отличие от триптанов, ласмидитан не имеет в структуре своей молекулы индольного ядра и является пиридиноил-пиперидином, проявляя сродство к 5-HT<sub>1F</sub>-рецепторам примерно в 450 раз выше, чем к 5-HT<sub>1B/1D</sub>-подтипам [46, 166, 186]. 11 октября 2019 г. на основании результатов двух рандомизированных контролируемых исследований Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило ласмидитан под торговым наименованием “Reyvow” в качестве перорального средства для купирования приступа мигрени с аурой и без у взрослых пациентов [241]. 17 августа 2022 г. ласмидитан получил регистрационное удостоверение на территории Евросоюза [244]; по состоянию на март 2023 г. препарат не зарегистрирован в России. Постмаркетинговые исследования ласмидитана подтверждают его эффективность и безопасность в abortивной антимигренозной терапии и позволяют считать этот препарат достой-

ной альтернативой не только триптанам [181, 228], но и гепантам – как уже указывалось выше, это новый класс средств специфического действия, блокирующих рецепторы CGRP [17, 177].

Поскольку ласмидитан является 5-HT<sub>1F</sub>-миметиком, стоит отметить, что метаботропные, Gi/Go-протеин-связанные серотониновые рецепторы 1F-подтипа локализованы в СЯТН, ТГ, стенке церебральных и внечерепных сосудов и различных супраспинальных образованиях ЦНС, включая кору, ядра шва, голубое пятно, гипоталамус и т.д. [2, 9, 15, 46, 87, 186, 222, 223]. Обсуждается их пресинаптическое расположение в границах тройничного нерва подобно 5-HT<sub>1D</sub>-подтипу, но преимущественно на центральных отростках клеток ТГ [148]. Вместе с тем свежие данные иммуногистохимических исследований на крысах свидетельствуют о незначительной экспрессии 5-HT<sub>1F</sub>-рецепторов на нейронах ТГ, во всяком случае, по сравнению с 5-HT<sub>1B/1D</sub>-подтипами [73].

### *Фармакодинамика: прямое вазотропное действие*

Несмотря на наличие 5HT<sub>1F</sub>-рецепторов в сосудистой стенке [15, 46], в ряде работ особо подчеркивается полное отсутствие вазоконстрикторного эффекта при их активации ласмидитаном [166, 185, 186, 226]. В частности, в отличие от суматриптана, препарат не вызывал сокращения изолированных человеческих коронарной, средней менингеальной и внутренней грудной артерий [185], равно как и подкожной вены кролика [166]. В опытах на собаках ласмидитан не влиял на диаметр и кровоток в общей сонной и левой огибающей коронарной артериях [185]. Другие 5HT<sub>1F</sub>-агонисты в более ранних исследованиях проявляли аналогичные свойства: LY-334370 не вызывал *ex vivo* сужения церебральных артерий человека [196] и подкожной вены кролика [48, 126], а LY344864 не изменял каротидный кровоток у кошек [89], не проявлял веноконстрикторных свойств [47, 48] и не вызывал сокращения изолированных человеческих и бычьих церебральных артерий [29]. В связи с этим считается, что ласмидитан имеет преимущество по сравнению с триптанами в виде отсутствия коронаросуживающего действия, что дает оптимистичный прогноз его широкому использованию, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками [13, 182, 185, 186, 223].

### *Фармакодинамика: нейротропное действие*

Нейрональный механизм антимигренозного действия ласмидитана в целом аналогичен таковому триптанов и заключается в пресинаптической блокаде высвобождения нейромедиаторов из периферических и центральных терминалей тройничного нерва; принимая во внимание высокую липофильность препарата активно обсуждается

наличие его мишеней в т. наз. “мигрень-релятивных” структурах ЦНС [169], где он может угнетать проведение ноцицептивного потока за счет пре- и постсинаптического ингибирования [46, 186].

По результатам преclinical исследований *in vivo* и *ex vivo* известно, что:

– ласмидитан у грызунов при пероральном введении тормозил вызванные электростимуляцией ТГ экстравазацию плазменных протеинов в ТМО и экспрессию *c-fos* белков в ТЦК [166]. Ранее схожую активность демонстрировали и другие 5-НТ1F-агонисты [159]: LY-344864 снижал стимулированную интрацестернальным введением капсаицина *c-fos*-иммунореактивность в ТЦК у крыс [157] и мышей [158]; LY-334370, LY-302148, LY-306258 [126] и LY-344864 [175] подавляли повышение проникновения белков плазмы крови в ТМО, спровоцированное электрораздражением ТГ у морских свинок.

– ласмидитан при в/в инфузии угнетал фоновую активность нейронов ТЦК и их Аδ-ответы на электростимуляцию не только ТМО, но и верхнего слюноотделительного ядра, т.е. тормозил парасимпатически опосредованную активацию ТВС, что, по мнению авторов, дает позитивный прогноз его эффективности при тригеминальных автономных цефалгиях, в частности КГБ [222]. В более ранних опытах 5НТ1F-агонист LY-344864 также подавлял вызванные электрораздражением ТМО ответы нейронов ТЦК у крыс [196] и кошек [89].

– ласмидитан подавлял КС1-индуцированное высвобождение CGRP в изолированных ТМО, ТГ и СЯТН мышей [137], а также в ТМО и ТГ на препаратах полусферы головы крысы [73]. При этом в последнем исследовании эффект ласмидитана частично подавлялся 5-НТ1В/1D-антагонистом GR127935, из чего авторы делают вывод о наличии у него свойств парциального агониста 5-НТ1В/1D-рецепторов, во всяком случае на уровне периферических образований тройничного нерва у крыс [73]. Ранее в схожих по дизайну экспериментах было показано, что другой 5НТ1F-агонист, LY-344864, подавлял высвобождение CGRP только в ТМО [9].

– ласмидитан сопоставимо с эффектом суматриптана ингибировал расширение менингеальных артерий у крыс, вызванное электростимуляцией тройничных афферентов или в/в введением капсаицина, но не CGRP, что говорит о торможении высвобождения вазоактивных медиаторов из терминалей тройничных афферентов по механизму пресинаптического ингибирования в нейро-сосудистом синапсе [137]. В более ранних работах на крысах 5НТ1F-агонист LY334370 не подавлял нейrogenную дуральную вазодилатацию [196, 230].

– ласмидитан у крыс на модели нейропатической боли, вызванной перевязкой седлищного нерва, уменьшал выраженность механической аллодинии; по мнению авторов, это происходило за счет подавления нейровоспалительной реак-

ции и усиления митохондриального биогенеза (МБ) при посредничестве 1-альфа коактиватора гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PGC-1 $\alpha$ ) [234]. Несмотря на то, что использованная методика направлена на изучение внетройничной ноцицепции, результаты этой работы дополняют представление о нейрофизиологических аспектах фармакодинамики ласмидитана, особенно с учетом мнений, что митохондриальная дисфункция может играть роль в патогенезе мигрени [26, 62, 211]. Стоит отметить, что тема индукции МБ посредством лигандирования 5-НТ1F-рецепторов довольно популярна. В частности, был продемонстрирован позитивный эффект LY344864 на МБ в интактном и поврежденном спинном мозге мыши, что проявлялось в увеличении экспрессии митохондриальной ДНК и мРНК для PGC-1 $\alpha$ , сокращении объема поражения ткани, восстановлении целостности сосудов и гемато-спинномозгового барьера и улучшении двигательной функции [202]; годом позже та же научная группа получила схожие результаты и для ласмидитана [203].

*In vitro* LY344864 и LY334370 усиливали МБ в клетках проксимальных канальцев нефрона, коркового вещества почек, сердца и печени мышей, а *in vivo* LY344864 ускорял восстановление функции почек после их острого повреждения, вызванного ишемией/реперфузией [83]. Ласмидитан на аналогичной модели также индуцировал МБ, восстанавливал сосудистую проницаемость, тормозил фиброзирование, уменьшал повреждение проксимальных канальцев и снижал уровень креатинина в плазме [120]. *In vitro* LY344864 и ласмидитан усиливали МБ в эндотелиоцитах клубочков почек человека и мыши [68]. Изучая эффект LY344864 на клетках проксимальных почечных канальцев кролика, удалось выяснить, что 5-НТ1F-опосредованная индукция МБ может быть реализована с вовлечением различных внутриклеточных посредников, формирующих два синергичных биохимических пути [86].

Все эти данные указывают на наличие у 5-НТ1F-агонистов нейро- и нефропротективных свойств, что в будущем, при условии дальнейшего накопления сведений на эту тему, может способствовать репозиционированию ласмидитана и расширению показаний к его назначению, например, для лечения невропатической боли или почечной недостаточности. Ситуация немного напоминает таковую с триптанами, для которых на доклиническом уровне показано наличие ряда потенциально терапевтических качеств в концепции “вне мигрени”, о чем подробно написано выше. Вместе с тем – и здесь тоже можно провести аналогию с триптанами в плане представления их как анальгетиков исключительно при мигрени [36, 53, 138] – ранее было показано, что LY334370 не влиял на гипералгезию у крыс, вызванную инъекцией каррагинана в лапу, равно как и не ока-

зывает эффект на ноцицептивные рефлекторные реакции у децеребрированных кроликов, из чего авторы сделали заключение об отсутствии у препарата системных анальгетических свойств [196].

### АГОНИСТЫ 5HT<sub>1D</sub>-РЕЦЕПТОРОВ

Завершая обзор 5-HT<sub>1</sub>-миметиков как средств для abortивного лечения мигрени, нельзя не упомянуть о том, что селективные агонисты 5HT<sub>1D</sub>-рецепторов PNU-109291 и PNU-142633 также рассматривались в свое время в качестве невазоконстрикторной альтернативы триптанам. В экспериментах на животных оба препарата угнетали индуцированную электростимуляцией ТГ экстравазацию протеинов плазмы в ТМО [54, 154]. Кроме этого, PNU-109291 редуцировал вызванную капсаицином с-fos-реактивность в ТЦК [54] и не проявлял сосудосуживающего действия *in vitro* [21, 29]. В свою очередь, PNU-142633 блокировал нейрогенную дуральную вазодилатацию [230], существенно снижал вызванное стимуляцией ТГ локальное усиление кровотока в ТЦК [154], не влиял на кровоток во внутренней [43] и общей сонной, а также менингеальной [154] артериях, вызывал релаксацию изолированной коронарной артерии [154] и тормозил высвобождение CGRP в СЯТН [9]. К сожалению, несмотря на столь позитивные результаты, PNU-142633 оказался клинически неэффективен в качестве средства купирования приступа мигрени [13, 94]. Вместе с тем в современной литературе встречаются мнения о необходимости дальнейшего изучения антимигренозного потенциала 5HT<sub>1D</sub>-агонистов [73].

### АЛКАЛОИДЫ СПОРЫНЬИ

Незарегистрированный (по состоянию на март 2023 г.) в России дигидроэрготамин (ДГЭ) – антимигренозный препарат специфического действия, введенный в клиническую практику с середины 40-х гг. прошлого века [23, 200] и по сей день использующийся в США, Европе и Канаде с целью купирования атак мигрени и КГБ. При пероральном приеме препарат имеет крайне низкую (менее 1%) биодоступность [23, 201], поэтому применяется в лекарственных формах для инъекционного (“D.H.E. 45”) и интраназального (“Migranal”, “Trudhesa”) назначений [237]. Альтернативные, включая ингаляционный, способы доставки ДГЭ, позволяющие улучшить его фармакокинетические характеристики, эффективность и переносимость, активно изучаются [49, 201]. ДГЭ имеет химическую структуру, схожую с таковой моноаминовых нейротрансмиттеров, что определяет его мультитаргетную фармакодинамику [23, 191], т.е. возможность связывания с множеством рецепторов разных нейромедиаторных систем, однако, прежде всего он рассматривается как серотонинергическое средство [237, 238]. По несколько разнящимся данным, ДГЭ является агонистом всех под-

типов 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов (первичная мишень – 5-HT<sub>1D</sub>-подтип), 5-HT<sub>2</sub>-миметиком и антагонистом 5-HT<sub>7</sub>-рецепторов, что, в сочетании с активностью в отношении альфа-адрено- и D<sub>2</sub>-подобных дофаминовых рецепторов, обеспечивает комплексный нейронально-сосудистый механизм его антицефалгического действия [15, 23, 55, 191, 200, 201].

Химический предшественник ДГЭ – алкалоид спорыньи эрготамин используется как средство abortивной терапии мигрени с середины 20-х гг. 20-го столетия и имеет схожий с ДГЭ рецепторный профиль фармакологической активности [200, 191, 55, 185, 201, 239, 240]. Эрготамин зарегистрирован в России в составе кофеин-содержащих фиксированных комбинаций “Кофетамин” [243] и “Номигрен” [245] в форме таблеток, предназначенных для купирования приступа мигрени, однако по данным Медико-фармацевтической службы “WebApteka.RU” (<https://www.webapteka.ru>) по состоянию на март 2023 г. “Номигрен” отсутствует в продаже по всей стране, а “Кофетамин” есть только в одной аптеке Санкт-Петербурга. За рубежом эрготамин доступен в форме сублингвальных таблеток “Ergomar” и в составе фиксированных комбинаций с кофеином в форме ректальных суппозиторий “Migergot”, а также таблеток для приема внутрь “Cafergot” и “Wigraine” [167, 239].

В целом, антимигренозную фармакодинамику алкалоидов спорыньи можно рассматривать как “триптан-подобную”, а их самих позиционировать в качестве неселективных агонистов 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов [2]. Однако при примерно равной эффективности (говоря прежде всего о ДГЭ) эти препараты уступают триптанам с точки зрения безопасности, что ограничивает их применение [23, 167, 213, 218]. В действующих российских клинических рекомендациях по лечению мигрени информация об эрготамине представлена исключительно как о препарате, способном вызвать ЛИГБ [1], а в зарубежных источниках ДГЭ отводят роль скорее альтернативного препарата для купирования триптан-рефрактерных мигренозных атак [125, 194, 201].

#### *Фармакодинамика: прямое вазотропное действие*

Алкалоиды спорыньи традиционно рассматриваются как сильные вазоконстрикторы и это свойство ставилось во главу угла при объяснении их антимигренозной активности в 70-х гг. прошлого века, когда главенствовала т. наз. “сосудистая” теория патогенеза мигрени [2]. С появлением новых представлений о патофизиологии этого заболевания [2], роль сосудистого компонента в реализации антицефалгического эффекта эрготамин и ДГЭ, как и триптанов, стала неопределенной.

Существует множество работ, посвященных изучению вазомоторных эффектов алкалоидов спорыньи, выполненных главным образом *ex vivo*

на артериях и венах человека и животных, изолированных из различных анатомических областей, включая голову; в подавляющем большинстве случаев эти фармакологические агенты демонстрировали ожидаемое прессорное действие [23, 55]. В частности, эрготамин вызывал констрикцию изолированной поверхностной височной артерии человека, устойчивую к попыткам “отмывания” препарата с целью прекращения его действия [173]. Оба алкалоида спорыньи оказывали контрактильный эффект на изолированную бычью среднюю мозговую артерию, сопоставимый по выраженности с таковым триптанов [184]. И эрготамин, и ДГЭ вызывали *in vitro* существенное сокращение коронарных артерий человека, которое сохранялось даже после повторных промываний биопрепарата, в то время как такая процедура быстро устраняла вазоконстрикторный эффект триптанов [146]. ДГЭ проявлял контрактильный эффект в отношении изолированной подкожной вены кролика, выраженность которого была сопоставима с таковым наратриптана и более чем в 2 раза меньше аналогичного влияния суматриптана и золмитриптана [126]. В свою очередь, веноконстрикторное действие эрготамина в таких же экспериментальных условиях было в 300 раз более мощным по сравнению с эффектом суматриптана и реализовывалось при участии  $\alpha 1$ -адрено- и 5-HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторов [48]. В опытах на вагосимпатэтомизированных собаках оба алкалоида спорыньи вызывали дозозависимое снижение кровотока в наружной сонной артерии, опосредованное активацией главным образом 5-HT<sub>1B</sub>- и  $\alpha 2A/2C$ -адренорецепторов [216, 224, 225], хотя в системном вазопрессорном эффекте эрготамина важную роль играют и  $\alpha 1A/1B/1D$ -адренорецепторы [227]. В целом, при примерно равной активности в плане сужения вен, эрготамин считается более мощным артериоконстриктором [23, 191].

Вместе с тем, по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии ни эрготамин, ни ДГЭ при в/в инфузии здоровым волонтерам не изменяли мозговой кровоток и не влияли на его позитивную реакцию в тесте с ацетазоламидом [10]. Как и суматриптан, оба алкалоида не нарушали шунтирование по дуральным артерио-венозным анастомозам у свиней [63]. По данным доплерометрии эрготамин, как и суматриптан, не изменял скорость кровотока в средней мозговой и базилярной артериях у лиц с мигренью [64].

#### Фармакодинамика: нейротропное действие

Поскольку тема асептического нейрогенного менинговаскулита как причины возникновения мигренозного приступа была крайне популярна в 80–90-х гг. прошлого века, в то время проводилось большое количество исследований по изучению влияния алкалоидов спорыньи на проницаемость менингеальных сосудов. В целом, в многочис-

ленных экспериментах на грызунах было показано, что ДГЭ и эрготамин при в/в введении предотвращали экстравазацию плазменных протеинов в ТМО (но не в экстракраниальные ткани), вызванную электростимуляцией ТГ и/или в/в введением капсаицина, но не SP [37, 38, 126, 150, 187].

В опытах на крысах ДГЭ при в/в инфузии аналогично суматриптану 5-HT<sub>1B/1D</sub>-зависимо предотвращал вызванные электростимуляцией ТГ повышение концентрации CGRP в полученных из верхнего сагиттального синуса образцах крови [34], а также дегрануляцию дуральных мастоцитов, активацию эндотелиоцитов и агрегацию тромбоцитов в посткапиллярных венулах ТМО [35, 37]. В опытах на кошках с использованием лазерной доплер-флоуметрии удалось продемонстрировать, что ДГЭ, как и суматриптан, редуцировал усиление церебральной (строго говоря – менингеальной) микроциркуляции в ответ на электростимуляцию ТГ параллельно со снижением уровня CGRP в порции крови из наружной яремной вены на стороне раздражения ганглия [90].

При интратекальном (уровень С1–С3) введении ДГЭ тормозил расширение наружной сонной артерии, вызванное интракаротидной инфузией капсаицина, но не  $\alpha$ -CGRP или ацетилхолина, у вагосимпатэтомизированных собак. Этот эффект отменялся 5-HT<sub>1B/1D</sub>-антагонистом GR127935 и  $\alpha 2$ -адреноблокатором раувольсином, что свидетельствует о вовлечении указанных рецепторов в его реализацию, механизм которой авторы толком объяснить не смогли [149], хотя можно предположить, что капсаицин провоцирует высвобождение из периваскулярных нервных окончаний вазодилатирующих медиаторов, а ДГЭ препятствует этому процессу. Позже на т. наз. “pithed rat model” ДГЭ продемонстрировал аналогичный эффект, подавляя вызванную спинальной электростимуляцией (уровень Т9–Т12) вазодепрессорную CGRP-ергическую медиацию за счет, по мнению авторов, активации пресинаптических  $\alpha 2$ -адрено- и 5-HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторов [95]. Впрочем, с учетом того, что вазодилатационная реакция оценивалась не в краниальных артериях, а по уровню диастолического артериального давления, и плазменная концентрация CGRP не контролировалась, едва ли уместно считать, что использованная методика имеет какое-то отношение к моделированию мигрени.

В электрофизиологических экспериментах на кошках в/в введение ДГЭ сопровождалось подавлением спайковых ответов нейронов ТЦК на электростимуляцию верхнего сагиттального синуса [114]. У крыс ДГЭ при в/в введении частично предотвращал *c-fos*-экспрессию в СЯТН, но не в ядре одиночного тракта, вызванную введением аутологичной крови в *cisterna magna* [170], а у кошек препарат блокировал накопление указанного маркера нейрональной активации в поверхностных пластинках ТЦК, спровоцированное электри-

ческим раздражением ТМО [114]. Эргометрина малеат, использующийся по замыслу авторов как водорастворимый заменитель эрготамина и ДГЭ, при микроионофорезе в вентральное задне-медиальное ядро таламуса крысы ингибировал электрические ответы нейронов этой структуры на локальное введение глутамата, чем полностью повторял эффект наратриптана [198].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день серотонинергические препараты остаются ядром специфической abortивной терапии мигрени. Уникальность этой группы заключается в том, что в нее входят средства разной степени избирательности фармакологического действия: и хронологически “старые” алкалоиды спорыньи, и хорошо изученные триптаны с более чем 30-летней историей клинического использования, и сравнительно новый ласмидитан с пока еще малым опытом применения в реальной практике. Разработка инновационных лекарственных форм и способов доставки уже известных препаратов способствует повышению их эффективности и безопасности и ренессансу интереса даже к, казалось бы, уходящему в прошлое дигидроэрготамину. У представителей всех перечисленных фармакологических классов прослеживаются схожие механизмы реализации их антимигренозного потенциала, среди которых нейротропная активность преобладает над прямым вмешательством в сосудистый тонус. Совершенно очевидно, что дальнейший прогресс в фармакотерапии мигрени невозможен без проведения новых фундаментально-прикладных исследований в области экспериментальной цефалгологии, в том числе в плане изучения серотонинергических средств.

### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030), тема 0134-2019-0001.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Алферова В.В. и др.* Клинические рекомендации “Мигрень” // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122. № 1–3. С. 4–36. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134>
2. *Амелин А.В., Соколов А.Ю., Ваганова Ю.С.* Мигрень. От патогенеза до лечения. М.: МЕДпресс-информ, 2023. 516 с.
3. *Долгорукова А.Н., Соколов А.Ю.* Электрофизиологическая модель тригеминоваскулярной ноцицепции как инструмент экспериментального изучения фармакотерапии мигрени // Российский журн. боли. 2021. Т. 19. № 3. С. 31–38. <https://doi.org/10.17116/pain20211903131>
4. *Соколов А.Ю., Любашина О.А., Ваганова Ю.С., Амелин А.В.* Периферическая нейростимуляция в терапии головных болей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 10. С. 79–88. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910179>
5. *Akerman S., Karsan N., Bose P. et al.* Nitroglycerine triggers triptan-responsive cranial allodynia and trigeminal neuronal hypersensitivity // Brain. 2019. V. 142. N 1. P. 103–119. <https://doi.org/10.1093/brain/awy313>
6. *Akerman S., Williamson D.J., Kaube H., Goadsby P.J.* The effect of anti-migraine compounds on nitric oxide-induced dilation of dural meningeal vessels // Eur. J. Pharmacol. 2002. V. 452. № 2. P. 223–228. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02307-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02307-5)
7. *Ala M., Ghasemi M., Mohammad Jafari R., Dehpour A.R.* Beyond its anti-migraine properties, sumatriptan is an anti-inflammatory agent: A systematic review // Drug Dev. Res. 2021. V. 82. № 7. P. 896–906. <https://doi.org/10.1002/ddr.21819>
8. *Amini N., Modir H., Omidvar S. et al.* The Effect of Sumatriptan, Theophylline, Pregabalin and Caffeine on Prevention of Headache Caused By Spinal Anaesthesia (PDPH): A Systematic Review // J. West. Afr. Coll. Surg. 2022. V. 12. № 4. P. 102–116. [https://doi.org/10.4103/jwas.jwas\\_183\\_22](https://doi.org/10.4103/jwas.jwas_183_22)
9. *Amrutkar D.V., Ploug K.B., Hay-Schmidt A. et al.* mR-NA expression of 5-hydroxytryptamine 1B, 1D, and 1F receptors and their role in controlling the release of calcitonin gene-related peptide in the rat trigeminovascular system // Pain. 2012. V. 153. № 4. P. 830–838. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.005>
10. *Andersen A.R., Tfelt-Hansen P., Lassen N.A.* The effect of ergotamine and dihydroergotamine on cerebral blood flow in man // Stroke. 1987. V. 18. № 1. P. 120–123. <https://doi.org/10.1161/01.str.18.1.120>
11. *Ashina M., Hansen J.M., Do T.P. et al.* Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting // Lancet Neurol. 2019. V. 18. № 8. P. 795–804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
12. *Balczjak L.K., Russo A.F.* Dural Immune Cells, CGRP, and Migraine // Front. Neurol. 2022. V. 13. Art. № 874193. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.874193>
13. *Barbanti P., Aurilia C., Egeo G. et al.* Serotonin receptor targeted therapy for migraine treatment: an overview of drugs in phase I and II clinical development // Expert Opin. Investig. Drugs. 2017. V. 26. P. 3. P. 269–277. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1283404>
14. *Bardoni R.* Serotonergic Modulation of Nociceptive Circuits in Spinal Cord Dorsal Horn // Curr. Neuropharmacol. 2019. V. 17. № 12. P. 1133–1145. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666191001123900>
15. *Barnes N.M., Ahern G.P., Becamel C. et al.* International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CX. Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine; Pharmacology and Function // Pharmacol. Rev. 2021. V. 73. № 1. P. 310–520. <https://doi.org/10.1124/pr.118.015552>
16. *Bartsch T., Knight Y.E., Goadsby P.J.* Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception // Ann. Neurol. 2004. V. 56. № 3. P. 371–381. <https://doi.org/10.1002/ana.20193>
17. *Begasse de Dhaem O., Takizawa T., Dodick D.W.* Long-term open-label and real-world studies of lasmiditan,

- ubrogepant, and rimegepant for the acute treatment of migraine attacks // *Cephalalgia*. 2023. V. 43. № 2. Art. № 3331024221137092.  
<https://doi.org/10.1177/03331024221137092>
18. *Benemei S., Cortese F., Labastida-Ramírez A. et al.* School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Triptans and CGRP blockade – impact on the cranial vasculature // *J. Headache Pain*. 2017. V. 18. № 1. Art. № 103.  
<https://doi.org/10.1186/s10194-017-0811-5>
  19. *Bergerot A., Storer R.J., Goadsby P.J.* Dopamine inhibits trigeminovascular transmission in the rat // *Ann. Neurol*. 2007. V. 61. № 3. P. 251–262  
<https://doi.org/10.1002/ana.21077>
  20. *Bhatt D.K., Gupta S., Jansen-Olesen I. et al.* NXN-188, a selective nNOS inhibitor and a 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist, inhibits CGRP release in preclinical migraine models // *Cephalalgia*. 2013. V. 33. № 2. P. 87–100.  
<https://doi.org/10.1177/0333102412466967>
  21. *Bhattacharya A., Schenck K.W., Xu Y.C. et al.* 5-Hydroxytryptamine<sub>1B</sub> receptor-mediated contraction of rabbit saphenous vein and basilar artery: role of vascular endothelium // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2004. V. 309. № 2. P. 825–832.  
<https://doi.org/10.1124/jpet.103.062653>
  22. *Bigal M.E., Krymchanski A.V., Hargreaves R.* The triptans // *Expert Rev. Neurother*. 2009. V. 9. № 5. P. 649–659.  
<https://doi.org/10.1586/ern.09.15>
  23. *Bigal M.E., Tepper S.J.* Ergotamine and dihydroergotamine: a review // *Curr. Pain Headache Rep*. 2003. V. 7. № 1. P. 55–62.  
<https://doi.org/10.1007/s11916-003-0011-7>
  24. *Biscetti L., De Vanna G., Cresta E. et al.* Immunological findings in patients with migraine and other primary headaches: a narrative review // *Clin. Exp. Immunol*. 2022. V. 207. № 1. P. 11–26.  
<https://doi.org/10.1093/cei/uxab025>
  25. *Boers P.M., Donaldson C., Zagami A.S., Lambert G.A.* Naratriptan has a selective inhibitory effect on trigeminovascular neurones at central 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptors in the cat: implications for migraine therapy // *Cephalalgia*. 2004. V. 24. № 2. P. 99–109.  
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00636.x>
  26. *Bohra S.K., Achar R.R., Chidambaram S.B. et al.* Current perspectives on mitochondrial dysfunction in migraine // *Eur. J. Neurosci*. 2022. V. 56. № 1. P. 3738–3754.  
<https://doi.org/10.1111/ejn.15676>
  27. *Bonnet C., Hao J., Osorio N. et al.* Maladaptive activation of Nav1.9 channels by nitric oxide causes triptan-induced medication overuse headache // *Nat. Commun*. 2019. V. 10. № 1. Art. № 4253. Erratum in: *Nat. Commun*. 2021. V. 12. № 1. Art. № 6952.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12197-3>
  28. *Botros J.M., Sayed A.M.* Comparison between the Effects of Sumatriptan Versus Naratriptan in the Treatment of Postdural Puncture Headache in Obstetric Patients: A Randomized Controlled Trial // *Anesth. Essays Res*. 2019. V. 13. № 2. P. 376–382.  
[https://doi.org/10.4103/aer.AER\\_17\\_19](https://doi.org/10.4103/aer.AER_17_19)
  29. *Bouchelet I., Case B., Olivier A., Hamel E.* No contractile effect for 5-HT<sub>1D</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonists in human and bovine cerebral arteries: similarity with human coronary artery // *Br. J. Pharmacol*. 2000. V. 129. № 3. P. 501–508.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703081>
  30. *Burstein R., Collins B., Jakubowski M.* Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia // *Ann. Neurol*. 2004. V. 55. № 1. P. 19–26.  
<https://doi.org/10.1002/ana.10786>
  31. *Burstein R., Jakubowski M.* Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization // *Ann. Neurol*. 2004. V. 55. № 1. P. 27–36.  
<https://doi.org/10.1002/ana.10785>
  32. *Burstein R., Jakubowski M.* Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine // *J. Comp. Neurol*. 2005. V. 493. № 1. P. 9–14.  
<https://doi.org/10.1002/cne.20688>
  33. *Burstein R., Jakubowski M., Levy D.* Anti-migraine action of triptans is preceded by transient aggravation of headache caused by activation of meningeal nociceptors // *Pain*. 2005. V. 115. № 1–2. P. 21–28.  
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.01.027>
  34. *Buzzi M.G., Carter W.B., Shimizu T. et al.* Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion // *Neuropharmacology*. 1991. V. 30. № 11. P. 1193–1200.  
[https://doi.org/10.1016/0028-3908\(91\)90165-8](https://doi.org/10.1016/0028-3908(91)90165-8)
  35. *Buzzi M.G., Dimitriadou V., Theoharides T.C., Moskowitz M.A.* 5-Hydroxytryptamine receptor agonists for the abortive treatment of vascular headaches block mast cell, endothelial and platelet activation within the rat dura mater after trigeminal stimulation // *Brain Res*. 1992. V. 583. № 1–2. P. 137–149.  
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(10\)80017-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(10)80017-4)
  36. *Buzzi M.G., Moskowitz M.A.* The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater // *Br. J. Pharmacol*. 1990. V. 99. № 1. P. 202–206.  
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb14679.x>
  37. *Buzzi M.G., Moskowitz M.A.* Evidence for 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptors mediating the antimigraine effect of sumatriptan and dihydroergotamine // *Cephalalgia*. 1991. V. 11. № 4. P. 165–168.  
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1991.1104165.x>
  38. *Buzzi M.G., Moskowitz M.A., Peroutka S.J., Byun B.* Further characterization of the putative 5-HT receptor which mediates blockade of neurogenic plasma extravasation in rat dura mater // *Br. J. Pharmacol*. 1991. V. 103. № 2. P. 1421–1428.  
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb09805.x>
  39. *Caekebeke J.F., Ferrari M.D., Zwetsloot C.P. et al.* Antimigraine drug sumatriptan increases blood flow velocity in large cerebral arteries during migraine attacks // *Neurology*. 1992. V. 42. № 8. P. 1522–1526.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.42.8.1522>
  40. *Carmichael N.M., Charlton M.P., Dostrovsky J.O.* Activation of the 5-HT<sub>1B/D</sub> receptor reduces hindlimb neurogenic inflammation caused by sensory nerve stimulation and capsaicin // *Pain*. 2008. V. 134. № 1–2. P. 97–105.  
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.037>
  41. *Carneiro-Nascimento S., Levy D.* Cortical spreading depression and meningeal nociception // *Neurobiol.*

- Pain. 2022. V. 11. Art. № 100091.  
<https://doi.org/10.1016/j.ympai.2022.100091>
42. Centurión D., Ortiz M.I., Sánchez-López A. et al. Evidence for 5-HT(1B/1D) and 5-HT(2A) receptors mediating constriction of the canine internal carotid circulation // Br. J. Pharmacol. 2001. V. 132. № 5. P. 983–990.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703914>
  43. Centurión D., Sánchez-López A., De Vries P. et al. The GR127935-sensitive 5-HT(1) receptors mediating canine internal carotid vasoconstriction: resemblance to the 5-HT(1B), but not to the 5-HT(1D) or 5-HT(1F), receptor subtype // Br. J. Pharmacol. 2001. V. 132. № 5. P. 991–998.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703913>
  44. Cipolla G., Sacco S., Crema F. et al. Gastric motor effects of triptans: open questions and future perspectives // Pharmacol. Res. 2001. V. 43. № 3. P. 205–210.  
<https://doi.org/10.1006/phrs.2000.0766>
  45. Classey J.D., Bartsch T., Goadsby P.J. Distribution of 5-HT(1B), 5-HT(1D) and 5-HT(1F) receptor expression in rat trigeminal and dorsal root ganglia neurons: relevance to the selective anti-migraine effect of triptans // Brain Res. 2010. V. 1361. P. 76–85.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.004>
  46. Clemow D.B., Johnson K.W., Hochstetler H.M. et al. Lasmiditan mechanism of action - review of a selective 5-HT1F agonist // J. Headache Pain. 2020. V. 21. № 1. Art. № 71.  
<https://doi.org/10.1186/s10194-020-01132-3>
  47. Cohen M.L., Schenck K. 5-Hydroxytryptamine(1F) receptors do not participate in vasoconstriction: lack of vasoconstriction to LY344864, a selective serotonin(1F) receptor agonist in rabbit saphenous vein // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999. V. 290. № 3. P. 935–939.
  48. Cohen M.L., Schenck K. Contractile responses to sumatriptan and ergotamine in the rabbit saphenous vein: effect of selective 5-HT(1F) receptor agonists and PGF(2alpha) // Br. J. Pharmacol. 2000. V. 131. № 3. P. 562–568.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703587>
  49. Cooper W., Ray S., Aurora S.K. et al. Delivery of Dihydroergotamine Mesylate to the Upper Nasal Space for the Acute Treatment of Migraine: Technology in Action // J. Aerosol Med. Pulm Drug Deliv. 2022. V. 35. № 6. P. 321–332.  
<https://doi.org/10.1089/jamp.2022.0005>
  50. Cortes-Altamirano J.L., Olmos-Hernandez A., Jaime H.B. et al. Review: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and 5-HT7 Receptors and their Role in the Modulation of Pain Response in the Central Nervous System // Curr. Neuropharmacol. 2018. V. 16. № 2. P. 210–221.  
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666170911121027>
  51. Cumberbatch M.J., Hill R.G., Hargreaves R.J. Rizatriptan has central antinociceptive effects against durally evoked responses // Eur. J. Pharmacol. 1997. V. 328. № 1. P. 37–40.  
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(97\)83024-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)83024-5)
  52. Cumberbatch M.J., Hill R.G., Hargreaves R.J. The effects of 5-HT1A, 5-HT1B and 5-HT1D receptor agonists on trigeminal nociceptive neurotransmission in anaesthetized rats // Eur. J. Pharmacol. 1998. V. 362. № 1. P. 43–46.  
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(98\)00764-x](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(98)00764-x)
  53. Cumberbatch M.J., Hill R.G., Hargreaves R.J. Differential effects of the 5HT1B/1D receptor agonist naratriptan on trigeminal versus spinal nociceptive responses // Cephalalgia. 1998. V. 18. № 10. P. 659–663.  
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1810659.x>
  54. Cutrer F.M., Yu X.J., Ayata G. et al. Effects of PNU-109,291, a selective 5-HT1D receptor agonist, on electrically induced dural plasma extravasation and capsaicin-evoked c-fos immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis // Neuropharmacology. 1999. V. 38. № 7. P. 1043–1053.  
[https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(99\)00032-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(99)00032-5)
  55. Dahlöf C., Maassen Van Den Brink A. Dihydroergotamine, ergotamine, methysergide and sumatriptan – basic science in relation to migraine treatment // Headache. 2012. V. 52. № 4. P. 707–714.  
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02124.x>
  56. De Felice M., Ossipov M.H., Wang R. et al. Triptan-induced enhancement of neuronal nitric oxide synthase in trigeminal ganglion dural afferents underlies increased responsiveness to potential migraine triggers // Brain. 2010. V. 133. Pt. 8. P. 2475–2488.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awq159>
  57. De Felice M., Ossipov M.H., Wang R. et al. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache // Ann. Neurol. 2010. V. 67. № 3. P. 325–337.  
<https://doi.org/10.1002/ana.21897>
  58. De Ponti F., Crema F., Moro E. et al. Role of 5-HT1B/D receptors in canine gastric accommodation: effect of sumatriptan and 5-HT1B/D receptor antagonists // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2003. V. 285. № 1. P. G96–G104.  
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00280.2002>
  59. Deen M., Hougaard A., Hansen H.D. et al. Association Between Sumatriptan Treatment During a Migraine Attack and Central 5-HT1B Receptor Binding // JAMA Neurol. 2019. V. 76. № 7. P. 834–840.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0755>
  60. Dehdashtian A., Afshari K., Zarifeh Jazaeri S. et al. Sumatriptan Increases Skin Flap Survival through Activation of 5-Hydroxytryptamine 1b/1d Receptors in Rats: The Mediating Role of the Nitric Oxide Pathway // Plast. Reconstr. Surg. 2019. V. 144. № 1. P. 70e–77e.  
<https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000005740>
  61. Dejbani P., Rahimi N., Takzare N. et al. Protective effects of sumatriptan on ischaemia/reperfusion injury following torsion/detorsion in ipsilateral and contralateral testes of rat // Andrologia. 2019. V. 51. № 9. Art. № e13358.  
<https://doi.org/10.1111/and.13358>
  62. Del Moro L., Rota E., Pirovano E., Rainero I. Migraine, Brain Glucose Metabolism and the “Neuroenergetic” Hypothesis: A Scoping Review // J. Pain. 2022. V. 23. № 8. P. 1294–1317.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.02.006>
  63. Den Boer M.O., Somers J.A., Saxena P.R. Lack of effect of the antimigraine drugs, sumatriptan, ergotamine and dihydroergotamine on arteriovenous anastomotic shunting in the dura mater of the pig // Br. J. Pharmacol. 1992. V. 107. № 2. P. 577–583.  
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb12786.x>
  64. Diener H.C., Peters C., Rudzio M. et al. Ergotamine, flunarizine and sumatriptan do not change cerebral

- blood flow velocity in normal subjects and migraneurs // *J. Neurol.* 1991. V. 238. № 5. P. 245–250.  
<https://doi.org/10.1007/BF00319734>
65. *Do T.P., Hougaard A., Dussor G. et al.* Migraine attacks are of peripheral origin: the debate goes on // *J. Headache Pain.* 2023. V. 24. № 1. Art. № 3.  
<https://doi.org/10.1186/s10194-022-01538-1>
  66. *Donaldson C., Boers P.M., Hoskin K.L. et al.* The role of 5-HT1B and 5-HT1D receptors in the selective inhibitory effect of naratriptan on trigeminovascular neurons // *Neuropharmacology.* 2002. V. 42. № 3. P. 374–385.  
[https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(01\)00190-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(01)00190-3)
  67. *Dresler T., Caratozzolo S., Guldolf K. et al.* European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications // *J. Headache Pain.* 2019. V. 20. № 1. Art. № 51.  
<https://doi.org/10.1186/s10194-019-0988-x>
  68. *Dupre T.V., Jenkins D.P., Muise-Helmericks R.C., Schnellmann R.G.* The 5-hydroxytryptamine receptor 1F stimulates mitochondrial biogenesis and angiogenesis in endothelial cells // *Biochem. Pharmacol.* 2019. V. 169. Art. № 113644.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113644>
  69. *Durham P.L., Russo A.F.* Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. № 9. P. 3423–3429.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-09-03423.1999>
  70. *Dussor G.* New discoveries in migraine mechanisms and therapeutic targets // *Curr. Opin Physiol.* 2019. V. 11. P. 116–124.  
<https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.10.013>
  71. *Edvinsson L.* Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a key molecule released in acute migraine attacks-Successful translation of basic science to clinical practice // *J. Intern. Med.* 2022. V. 292. № 4. P. 575–586.  
<https://doi.org/10.1111/joim.13506>
  72. *Edvinsson J.C.A., Haanes K.A., Edvinsson L.* Neuropeptides and the Nodes of Ranvier in Cranial Headaches // *Front. Physiol.* 2022. V. 12. Art. № 820037.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.820037>
  73. *Edvinsson J.C.A., Maddahi A., Christiansen I.M. et al.* Lasmiditan and 5-Hydroxytryptamine in the rat trigeminal system; expression, release and interactions with 5-HT1 receptors // *J. Headache Pain.* 2022. V. 23. № 1. Art. № 26.  
<https://doi.org/10.1186/s10194-022-01394-z>
  74. *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. V. 21. № 1. Art. № 65.  
<https://doi.org/10.1186/s10194-020-01134-1>
  75. *Edvinsson J.C.A., Warfvinge K., Krause D.N. et al.* C-fibers may modulate adjacent A $\delta$ -fibers through axon-axon CGRP signaling at nodes of Ranvier in the trigeminal system // *J. Headache Pain.* 2019. V. 20. № 1. Art. № 105.  
<https://doi.org/10.1186/s10194-019-1055-3>
  76. *Edvinsson L., Uddman E., Wackenfors A. et al.* Triptan-induced contractile (5-HT1B receptor) responses in human cerebral and coronary arteries: relationship to clinical effect // *Clin. Sci. (Lond).* 2005. V. 109. № 3. P. 335–342.
  77. *Elhousseiny A., Hamel E.* Sumatriptan elicits both constriction and dilation in human and bovine brain intracortical arterioles // *Br. J. Pharmacol.* 2001. V. 132. № 1. P. 55–62.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703763>
  78. *Ellrich J., Messlinger K., Chiang C.Y., Hu J.W.* Modulation of neuronal activity in the nucleus raphé magnus by the 5-HT(1)-receptor agonist naratriptan in rat // *Pain.* 2001. V. 90. № 3. P. 227–231.  
[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00405-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00405-X)
  79. *Eslami F., Rahimi N., Ostovaneh A. et al.* Sumatriptan reduces severity of status epilepticus induced by lithium-pilocarpine through nitrenergic transmission and 5-HT1B/D receptors in rats: A pharmacological-based evidence // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2021. V. 35. № 1. P. 131–140.  
<https://doi.org/10.1111/fcp.12590>
  80. *Evans M.S., Cheng X., Jeffry J.A. et al.* Sumatriptan inhibits TRPV1 channels in trigeminal neurons // *Headache.* 2012. V. 52. № 5. P. 773–784.  
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.02053.x>
  81. *Evers S.* Non-Invasive Neurostimulation Methods for Acute and Preventive Migraine Treatment-A Narrative Review // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. № 15. Art. № 3302.  
<https://doi.org/10.3390/jcm10153302>
  82. *Ferrari A., Tiraferri I., Neri L., Sternieri E.* Why pharmacokinetic differences among oral triptans have little clinical importance: a comment // *J. Headache Pain.* 2011. V. 12. № 1. P. 5–12.  
<https://doi.org/10.1007/s10194-010-0258-4>
  83. *Garrett S.M., Whitaker R.M., Beeson C.C., Schnellmann R.G.* Agonism of the 5-hydroxytryptamine 1F receptor promotes mitochondrial biogenesis and recovery from acute kidney injury // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014. V. 350. № 2. P. 257–264.  
<https://doi.org/10.1124/jpet.114.214700>
  84. *Ghanizada H., Al-Karaghali M.A., Arngrim N. et al.* Investigation of sumatriptan and ketorolac trometamol in the human experimental model of headache // *J. Headache Pain.* 2020. V. 21. № 1. Art. № 19.  
<https://doi.org/10.1186/s10194-020-01089-3>
  85. *Gharishvandi F., Abdollahi A., Shafaroodi H. et al.* Involvement of 5-HT1B/1D receptors in the inflammatory response and oxidative stress in intestinal ischemia/reperfusion in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. V. 882. Art. № 173265.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173265>
  86. *Gibbs W.S., Garrett S.M., Beeson C.C., Schnellmann R.G.* Identification of dual mechanisms mediating 5-hydroxytryptamine receptor 1F-induced mitochondrial biogenesis // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2018. V. 314. № 2. P. F260–F268.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00324.2017>
  87. *Giniatullin R.* 5-hydroxytryptamine in migraine: The puzzling role of ionotropic 5-HT3 receptor in the context of established therapeutic effect of metabotropic 5-HT1 subtypes // *Br. J. Pharmacol.* 2022. V. 179. № 3. P. 400–415.  
<https://doi.org/10.1111/bph.15710>
  88. *Goadsby P.J., Akerman S., Storer R.J.* Evidence for postjunctional serotonin (5-HT1) receptors in the trigeminocervical complex // *Ann. Neurol.* 2001. V. 50.

- № 6. P. 804–807.  
<https://doi.org/10.1002/ana.10066>
89. *Goadsby P.J., Classey J.D.* Evidence for serotonin (5-HT)1B, 5-HT1D and 5-HT1F receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input // *Neuroscience*. 2003. V. 122. № 2. P. 491–498.  
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00570-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00570-0)
  90. *Goadsby P.J., Edvinsson L.* The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats // *Ann. Neurol.* 1993. V. 33. № 1. P. 48–56.  
<https://doi.org/10.1002/ana.410330109>
  91. *Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M. et al.* Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing // *Physiol. Rev.* 2017. V. 97. № 2. P. 553–622.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
  92. *Goadsby P.J., Hoskin K.L.* Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5HT)1B/D receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain stem sites therapeutic target in migraine? // *Pain*. 1996. V. 67. № 2–3. P. 355–359.  
[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03118-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03118-1)
  93. *Goadsby P.J., Knight Y.* Inhibition of trigeminal neurons after intravenous administration of naratriptan through an action at 5-hydroxy-tryptamine (5-HT(1B/1D)) receptors // *Br. J. Pharmacol.* 1997. V. 122. № 5. P. 918–922.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701456>
  94. *Gomez-Mancilla B., Cutler N.R., Leibowitz M.T. et al.* Safety and efficacy of PNU-142633, a selective 5-HT1D agonist, in patients with acute migraine // *Cephalalgia*. 2001. V. 21. № 7. P. 727–732.  
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2001.00208.x>
  95. *González-Hernández A., Lozano-Cuenca J., Marichal-Cancino B.A. et al.* Dihydroergotamine inhibits the vaso-depressor sensory CGRPergic outflow by prejunctional activation of  $\alpha_2$ -adrenoceptors and 5-HT1 receptors // *J. Headache Pain*. 2018. V. 19. № 1. Art. № 40.  
<https://doi.org/10.1186/s10194-018-0869-8>
  96. *Gooshe M., Ghasemi K., Rohani M.M. et al.* Biphasic effect of sumatriptan on PTZ-induced seizures in mice: Modulation by 5-HT1B/D receptors and NOS/NO pathway // *Eur. J. Pharmacol.* 2018. V. 824. P. 140–147.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.01.025>
  97. *Gori S., Morelli N., Bellini G. et al.* Rizatriptan does not change cerebral blood flow velocity during migraine attacks // *Brain Res. Bull.* 2005. V. 65. № 4. P. 297–300.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.10.015>
  98. *Guo J.D., Rainnie D.G.* Presynaptic 5-HT(1B) receptor-mediated serotonergic inhibition of glutamate transmission in the bed nucleus of the stria terminalis // *Neuroscience*. 2010. V. 165. № 4. P. 1390–401.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.11.071>
  99. *Guo L., Zhao L., Ming P. et al.* Sumatriptan inhibits the electrophysiological activity of ASICs in rat trigeminal ganglion neurons // *Eur. J. Pharmacol.* 2018. V. 841. P. 98–103.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.10.013>
  100. *Guo S., Jansen-Olesen I., Olesen J., Christensen S.L.* Role of PACAP in migraine: An alternative to CGRP? // *Neurobiol. Dis.* 2023. V. 176. Art. № 105946.  
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105946>
  101. *Gupta P., Butler P., Shepperson N.B., McHarg A.* The in vivo pharmacological profile of eletriptan (UK-116,044): a potent and novel 5-HT(1B/1D) receptor agonist // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. V. 398. № 1. P. 73–81.  
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(00\)00240-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(00)00240-5)
  102. *Haanes K.A., Edvinsson L.* Pathophysiological Mechanisms in Migraine and the Identification of New Therapeutic Targets // *CNS Drugs*. 2019. V. 33. № 6. P. 525–537.  
<https://doi.org/10.1007/s40263-019-00630-6>
  103. *Haddadi N.S., Ostadhadi S., Shakiba S. et al.* Pharmacological evidence of involvement of nitric oxide pathway in anti-pruritic effects of sumatriptan in chloroquine-induced scratching in mice // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2018. V. 32. № 1. P. 69–76.  
<https://doi.org/10.1111/fcp.12317>
  104. *Hammack S.E., Braas K.M., May V.* Chemoarchitecture of the bed nucleus of the stria terminalis: Neurophenotypic diversity and function // *Handb. Clin. Neurol.* 2021. V. 179. P. 385–402.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819975-6.00025-X>
  105. *Harriott A.M., Gold M.S.* Serotonin type 1D receptors (5HTR) are differentially distributed in nerve fibres innervating craniofacial tissues // *Cephalalgia*. 2008. V. 28. № 9. P. 933–344.  
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01635.x>
  106. *Harriott A.M., Scheff N.N., Gold M.S.* The complex actions of sumatriptan on rat dural afferents // *Cephalalgia*. 2012. V. 32. № 10. P. 738–749.  
<https://doi.org/10.1177/0333102412451356>
  107. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // *Cephalalgia*. 2018. V. 38. № 1. P. 1–211.  
<https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
  108. *Heijmans L., Mons M.R., Joosten E.A.* A systematic review on descending serotonergic projections and modulation of spinal nociception in chronic neuropathic pain and after spinal cord stimulation // *Mol. Pain*. 2021. V. 17. Art. № 17448069211043965.  
<https://doi.org/10.1177/17448069211043965>
  109. *Hemmati S., Rahimi N., Dabiri S. et al.* Inhibition of ovalbumin-induced allergic rhinitis by sumatriptan through the nitric oxide pathway in mice // *Life Sci*. 2019. V. 236. Art. № 116901.  
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116901>
  110. *Hoffmann J., Miller S., Martins-Oliveira M. et al.* PAC1 receptor blockade reduces central nociceptive activity: new approach for primary headache? // *Pain*. 2020. V. 161. № 7. P. 1670–1681.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001858>
  111. *Hoffmann J., Storer R.J., Park J.W., Goadsby P.J.* N-Methyl-D-aspartate receptor open-channel blockers memantine and magnesium modulate nociceptive trigeminovascular neurotransmission in rats // *Eur. J. Neurosci*. 2019. V. 50. № 5. P. 2847–2859.  
<https://doi.org/10.1111/ejn.14423>
  112. *Hornby P.J.* Central neurocircuitry associated with emesis // *Am. J. Med.* 2001. V. 111. Suppl. 8A. P. 106S–112S.  
[https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00849-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00849-x)
  113. *Hoskin K.L., Goadsby P.J.* Comparison of more and less lipophilic serotonin (5HT1B/1D) agonists in a model of trigeminovascular nociception in cat // *Exp.*

- Neurol. 1998. V. 150. № 1. P. 45–51.  
<https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6749>
114. *Hoskin K.L., Kaube H., Goadsby P.J.* Central activation of the trigeminovascular pathway in the cat is inhibited by dihydroergotamine. A c-Fos and electrophysiological study // *Brain*. 1996. V. 119. Pt. 1. P. 249–256.  
<https://doi.org/10.1093/brain/119.1.249>
  115. *Hoskin K.L., Lambert G.A., Donaldson C., Zagami A.S.* The 5-hydroxytryptamine<sub>1B/1D/1F</sub> receptor agonists eletriptan and naratriptan inhibit trigeminovascular input to the nucleus tractus solitarius in the cat // *Brain Res*. 2004. V. 998. № 1. P. 91–99.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.11.018>
  116. *Hosseini R., Fakhraei N., Malekisarvar H. et al.* Effect of sumatriptan on acetic acid-induced experimental colitis in rats: a possible role for the 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptors // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 2022. V. 395. № 5. P. 563–577.  
<https://doi.org/10.1007/s00210-022-02215-5>
  117. *Hou M., Kanje M., Longmore J. et al.* 5-HT(1B) and 5-HT(1D) receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase // *Brain Res*. 2001. V. 909. № 1–2. P. 112–120.  
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02645-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02645-2)
  118. *Huang P.C., Yang F.C., Chang C.M., Yang C.P.* Targeting the 5-HT<sub>1B/1D</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> receptors for acute migraine treatment // *Prog. Brain Res*. 2020. V. 255. P. 99–121.  
<https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.05.010>
  119. *Humphrey P.P.* The discovery and development of the triptans, a major therapeutic breakthrough // *Headache*. 2008. V. 48. № 5. P. 685–687.  
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01097.x>
  120. *Hurtado K.A., Janda J., Schnellmann R.G.* Lasmiditan promotes recovery from acute kidney injury through induction of mitochondrial biogenesis // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2023. V. 324. № 1. P. F56–F63.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00249.2022>
  121. *Ibrahimi K., Danser A., Terwindt G.M. et al.* A human trigeminovascular biomarker for antimigraine drugs: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with sumatriptan // *Cephalalgia*. 2017. V. 37. № 1. P. 94–98.  
<https://doi.org/10.1177/0333102416637833>
  122. *Iyengar S., Johnson K.W., Ossipov M.H., Aurora S.K.* CGRP and the Trigeminal System in Migraine // *Headache*. 2019. V. 59. № 5. P. 659–681.  
<https://doi.org/10.1111/head.13529>
  123. *Jähnichen S., Radtke O.A., Pertz H.H.* Involvement of 5-HT<sub>1B</sub> receptors in triptan-induced contractile responses in guinea-pig isolated iliac artery // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 2004. V. 370. № 1. P. 54–63.  
<https://doi.org/10.1007/s00210-004-0941-6>
  124. *Jeong H.J., Chenu D., Johnson E.E. et al.* Sumatriptan inhibits synaptic transmission in the rat midbrain periaqueductal grey // *Mol. Pain*. 2008. V. 4. Art. № 54.  
<https://doi.org/10.1186/1744-8069-4-54>
  125. *Johnson B., Freitag F.G.* New Approaches to Shifting the Migraine Treatment Paradigm // *Front. Pain Res. (Lausanne)*. 2022. V. 3. Art. № 873179.  
<https://doi.org/10.3389/fpain.2022.873179>
  126. *Johnson K.W., Schaus J.M., Durkin M.M. et al.* 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs // *Neuroreport*. 1997. V. 8. № 9–10. P. 2237–2240.  
<https://doi.org/10.1097/00001756-199707070-00029>
  127. *Juhasz G., Zsombok T., Jakab B. et al.* Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack // *Cephalalgia*. 2005. V. 25. № 3. P. 179–183.  
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00836.x>
  128. *Kanai A., Saito M., Hoka S.* Subcutaneous sumatriptan for refractory trigeminal neuralgia // *Headache*. 2006. V. 46. № 4. P. 577–582; discussion 583–584.  
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00405.x>
  129. *Kanai A., Suzuki A., Osawa S., Hoka S.* Sumatriptan alleviates pain in patients with trigeminal neuralgia // *Clin. J. Pain*. 2006. V. 22. № 8. P. 677–680.  
<https://doi.org/10.1097/01.ajp.0000210917.18536.0d>
  130. *Karsan N., Goadsby P.J.* Migraine Is More Than Just Headache: Is the Link to Chronic Fatigue and Mood Disorders Simply Due to Shared Biological Systems? // *Front. Hum. Neurosci*. 2021. V. 15. Art. № 646692.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.646692>
  131. *Kaube H., Hoskin K.L., Goadsby P.J.* Inhibition by sumatriptan of central trigeminal neurons only after blood-brain barrier disruption // *Br. J. Pharmacol*. 1993. V. 109. № 3. P. 788–792.
  132. *Kesserwani H.* Migraine Triggers: An Overview of the Pharmacology, Biochemistry, Atmospheric, and Their Effects on Neural Networks // *Cureus*. 2021. V. 13. № 4. Art. № e14243.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.14243>
  133. *Khalilzadeh M., Panahi G., Rashidian A. et al.* The protective effects of sumatriptan on vincristine – induced peripheral neuropathy in a rat model // *Neurotoxicology*. 2018. V. 67. P. 279–286.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.06.012>
  134. *Knight Y.E., Edvinsson L., Goadsby P.J.* Blockade of calcitonin gene-related peptide release after superior sagittal sinus stimulation in cat: a comparison of avitriptan and CP122,288 // *Neuropeptides*. 1999. V. 33. № 1. P. 41–46.  
<https://doi.org/10.1054/npep.1999.0009>
  135. *Knyihár-Csillik E., Tajti J., Csillik A.E. et al.* Effects of eletriptan on the peptidergic innervation of the cerebral dura mater and trigeminal ganglion, and on the expression of c-fos and c-jun in the trigeminal complex of the rat in an experimental migraine model // *Eur. J. Neurosci*. 2000. V. 12. № 11. P. 3991–4002.  
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00299.x>
  136. *Knyihár-Csillik E., Tajti J., Samsam M. et al.* Effect of a serotonin agonist (sumatriptan) on the peptidergic innervation of the rat cerebral dura mater and on the expression of c-fos in the caudal trigeminal nucleus in an experimental migraine model // *J. Neurosci. Res*. 1997. V. 48. № 5. P. 449–464.
  137. *Labastida-Ramírez A., Rubio-Beltrán E., Haanes K.A. et al.* Lasmiditan inhibits calcitonin gene-related peptide release in the rodent trigeminovascular system // *Pain*. 2020. V. 161. № 5. P. 1092–1099.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001801>
  138. *Lambert G.A.* Preclinical neuropharmacology of naratriptan // *CNS Drug Rev*. 2005. V. 11. № 3.

- P. 289–316.  
<https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00048.x>
139. Lambert G.A., Boers P.M., Hoskin K.L. et al. Suppression by eletriptan of the activation of trigeminovascular sensory neurons by glyceryl trinitrate // *Brain Res.* 2002. V. 953. № 1–2. P. 181–188.  
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)03283-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03283-3)
  140. Lang I.M. Noxious stimulation of emesis // *Dig. Dis. Sci.* 1999. V. 44. № 8. P. 58–63.
  141. Levy D., Burstein R., Kainz V. et al. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache // *Pain.* 2007. V. 130. № 1–2. P. 166–176.  
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.012>
  142. Levy D., Jakubowski M., Burstein R. Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2004. V. 101. № 12. P. 4274–4279.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0306147101>
  143. Levy D., Labastida-Ramirez A., Maassen Van Den Brink A. Current understanding of meningeal and cerebral vascular function underlying migraine headache // *Cephalalgia.* 2019. V. 39. № 13. P. 1606–1622.  
<https://doi.org/10.1177/0333102418771350>
  144. Longmore J., Shaw D., Smith D. et al. Differential distribution of 5HT<sub>1D</sub>- and 5HT<sub>1B</sub>-immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs // *Cephalalgia.* 1997. V. 17. № 8. P. 833–842.  
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1708833.x>
  145. Ma Q.P., Hill R., Sirinathsinghji D. Colocalization of CGRP with 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptors and substance P in trigeminal ganglion neurons in rats // *Eur. J. Neurosci.* 2001. V. 13. № 11. P. 2099–2104.  
<https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01586.x>
  146. Maassen Van Den Brink A., Reekers M., Bax W.A. et al. Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs // *Circulation.* 1998. V. 98. № 1. P. 25–30.  
<https://doi.org/10.1161/01.cir.98.1.25>
  147. Maassen Van Den Brink A., Saxena P.R. Coronary vasoconstrictor potential of triptans: a review of in vitro pharmacologic data // *Headache.* 2004. V. 44. № 1. P. 13–19.  
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04104.x>
  148. Maneesri S., Akerman S., Lasalandra M.P. et al. Electron microscopic demonstration of pre- and postsynaptic 5-HT<sub>1D</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> receptor immunoreactivity (IR) in the rat trigeminocervical complex (TCC): new therapeutic possibilities for the triptans // *Cephalalgia.* 2004. V. 24. № 2. P. 148.
  149. Marichal-Cancino B.A., González-Hernández A., Manrique-Maldonado G. et al. Intrathecal dihydroergotamine inhibits capsaicin-induced vasodilatation in the canine external carotid circulation via GR127935- and rauwolfscine-sensitive receptors // *Eur. J. Pharmacol.* 2012. V. 692. № 1–3. P. 69–77.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.07.033>
  150. Markowitz S., Saito K., Moskowitz M.A. Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache // *Cephalalgia.* 1988. V. 8. № 2. P. 83–91.  
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1988.0802083.x>
  151. Martin G.R. Pre-clinical pharmacology of zolmitriptan (Zomig; formerly 311C90), a centrally and peripherally acting 5HT<sub>1B/1D</sub> agonist for migraine // *Cephalalgia.* 1997. V. 17. № 18. P. 4–14.  
<https://doi.org/10.1177/0333102497017S1802>
  152. Mathure D., Ranpise H., Awasthi R., Pawar A. Formulation and Characterization of Nanostructured Lipid Carriers of Rizatriptan Benzoate-Loaded In Situ Nasal Gel for Brain Targeting // *Assay Drug Dev. Technol.* 2022. V. 20. № 5. P. 211–224.  
<https://doi.org/10.1089/adt.2022.044>
  153. May A., Burstein R. Hypothalamic regulation of headache and migraine // *Cephalalgia.* 2019. V. №№ 13. P. 1710–1719.  
<https://doi.org/10.1177/0333102419867280>
  154. McCall R.B., Huff R., Chio C.L. et al. Preclinical studies characterizing the anti-migraine and cardiovascular effects of the selective 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonist PNU-142633 // *Cephalalgia.* 2002. V. 22. № 10. P. 799–806.  
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00459.x>
  155. McCall R.B. Trigeminal ganglion elicited increases in nucleus trigeminal caudalis blood flow: a novel migraine model // *Brain Res.* 1997. V. 775. № 1–2. P. 189–192.  
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00952-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00952-9)
  156. Melo-Carrillo A., Strassman A.M., Nir R.R. et al. Fremanezumab-A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits Thinly Myelinated (A $\delta$ ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 44. P. 10587–10596.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2211-17.2017>
  157. Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., Moskowitz M.A., Waeber C. Both 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> receptors modulate c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis // *Eur. J. Pharmacol.* 1999. V. 369. № 3. P. 271–277.  
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(99\)00067-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(99)00067-9)
  158. Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., Waeber C. 5-Hydroxytryptamine (1B/1D) and 5-hydroxytryptamine (1F) receptors inhibit capsaicin-induced c-fos immunoreactivity within mouse trigeminal nucleus caudalis // *Cephalalgia.* 2002. V. 22. № 5. P. 384–394.  
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00382.x>
  159. Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M. Receptor systems mediating c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis in animal models of migraine // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2001. V. 35. № 1. P. 20–35.  
[https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(00\)00048-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(00)00048-5)
  160. Moro E., Crema F., De Ponti F., Frigo G. Triptans and gastric accommodation: pharmacological and therapeutic aspects // *Dig. Liver Dis.* 2004. V. 36. № 1. P. 85–92.  
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2003.09.012>
  161. Moskowitz M.A., Reinhard J.F. Jr., Romero J. et al. Neurotransmitters and the fifth cranial nerve: is there a relation to the headache phase of migraine? // *Lancet.* 1979. V. 2. № 8148. P. 883–885.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(79\)92692-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(79)92692-8)
  162. Mumtaz F., Rashki A., Imran Khan M. et al. Neuroprotective effect of sumatriptan in pentylenetetrazole-induced seizure is mediated through N-methyl-D-aspartate/nitric oxide and cAMP response element-binding protein signaling pathway // *Fundam. Clin.*

- Pharmacol. 2022. V. 36. № 2. P. 250–261.  
<https://doi.org/10.1111/fcp.12728>
163. Mumtaz F., Shafaroodi H., Nezamoleslami S. et al. Involvement of nNOS, and  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ , and  $\beta 2$  Subunits of Soluble Guanylyl Cyclase Genes Expression in Anticonvulsant Effect of Sumatriptan on Pentylene-tetrazole-Induced Seizure in Mice // Iran J. Pharm. Res. 2020. V. 19. № 4. P. 181–192.  
<https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.112594.13844>
  164. Muñoz-Islas E., Gupta S., Jiménez-Mena L.R. et al. Donitriptan, but not sumatriptan, inhibits capsaicin-induced canine external carotid vasodilatation via 5-HT1B rather than 5-HT1D receptors // Br. J. Pharmacol. 2006. V. 149. № 1. P. 82–91.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706839>
  165. Muñoz-Islas E., Lozano-Cuenca J., González-Hernández A. et al. Spinal sumatriptan inhibits capsaicin-induced canine external carotid vasodilatation via 5-HT1B rather than 5-HT1D receptors // Eur. J. Pharmacol. 2009. V. 615. № 1–3. P. 133–138.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.04.070>
  166. Nelson D.L., Phebus L.A., Johnson K.W. et al. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan // Cephalalgia. 2010. V. 30. № 10. P. 1159–1169.  
<https://doi.org/10.1177/0333102410370873>
  167. Ngo M., Tadi P. Ergotamine/Caffeine. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
  168. Nikai T., Basbaum A.I., Ahn A.H. Profound reduction of somatic and visceral pain in mice by intrathecal administration of the anti-migraine drug, sumatriptan // Pain. 2008. V. 139. № 3. P. 533–540.  
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.06.002>
  169. Nosedá R., Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain // Pain. 2013. V. 154. № 1. P. 44–53.  
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>
  170. Nozaki K., Moskowitz M.A., Boccalini P. CP-93,129, sumatriptan, dihydroergotamine block c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis caused by chemical stimulation of the meninges // Br. J. Pharmacol. 1992. V. 106. № 2. P. 409–415.  
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb14348.x>
  171. Oliveira M.M., Akerman S., Tavares I., Goadsby P.J. Neuropeptide Y inhibits the trigeminovascular pathway through NPY Y1 receptor: implications for migraine // Pain. 2016. V. 157. № 8. P. 1666–1673.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000571>
  172. Ong J.J.Y., De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action // Neurotherapeutics. 2018. V. 15. № 2. P. 274–290.  
<https://doi.org/10.1007/s13311-017-0592-1>
  173. Ostergaard J.R., Mikkelsen E., Voldby B. Effects of 5-hydroxytryptamine and ergotamine on human superficial temporal artery // Cephalalgia. 1981. V. 1. № 4. P. 223–228.  
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1981.0104223.x>
  174. Öztürk B., Karadaş Ö. Cerebral Hemodynamic Changes During Migraine Attacks and After Triptan Treatments // Noro. Psikiyat. Ars. 2019. V. 57. № 3. P. 192–196.  
<https://doi.org/10.29399/npa.21650>
  175. Phebus L.A., Johnson K.W., Zgombick J.M. et al. Characterization of LY344864 as a pharmacological tool to study 5-HT1F receptors: binding affinities, brain penetration and activity in the neurogenic dural inflammation model of migraine // Life Sci. 1997. V. 61. № 21. P. 2117–2126.  
[https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)00885-0](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)00885-0)
  176. Pradhan A.A., Bertels Z., Akerman S. Targeted Nitric Oxide Synthase Inhibitors for Migraine // Neurotherapeutics. 2018. V. 15. № 2. P. 391–401.  
<https://doi.org/10.1007/s13311-018-0614-7>
  177. Puledda F., Younis S., Huessler E.M. et al. Efficacy, safety and indirect comparisons of lasmiditan, rimegepant, and ubrogepant for the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of the literature // Cephalalgia. 2023. V. 43. № 3. Art. № 3331024231151419.  
<https://doi.org/10.1177/03331024231151419>
  178. Ramírez Rosas M.B., Labrujere S., Villalón C.M., Maassen Vandenberg A. Activation of 5-hydroxytryptamine1B/1D/1F receptors as a mechanism of action of antimigraine drugs // Expert Opin. Pharmacother. 2013. V. 14. № 12. P. 1599–1610.  
<https://doi.org/10.1517/14656566.2013.806487>
  179. Razzaque Z., Heald M.A., Pickard J.D. et al. Vasoconstriction in human isolated middle meningeal arteries: determining the contribution of 5-HT1B- and 5-HT1F-receptor activation // Br. J. Clin. Pharmacol. 1999. V. 47. № 1. P. 75–82.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00851.x>
  180. Reducha P.V., Edvinsson L., Haanes K.A. Could Experimental Inflammation Provide Better Understanding of Migraines? // Cells. 2022. V. 11. № 15. P. 2444.  
<https://doi.org/10.3390/cells11152444>
  181. Reuter U., Krege J.H., Lombard L. et al. Lasmiditan efficacy in the acute treatment of migraine was independent of prior response to triptans: Findings from the CENTURION study // Cephalalgia. 2022. V. 42. № 1. P. 20–30.  
<https://doi.org/10.1177/03331024211048507>
  182. Robblee J., Harvey L.K. Cardiovascular Disease and Migraine: Are the New Treatments Safe? // Curr. Pain Headache Rep. 2022. V. 26. № 8. P. 647–655.  
<https://doi.org/10.1007/s11916-022-01064-4>
  183. Robert C., Bourgeois L., Arreto C.D. et al. Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches // J. Neurosci. 2013. V. 33. № 20. P. 8827–8840.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0439-13.2013>
  184. Roon K.I., Maassen Van Den Brink A., Ferrari M.D., Saxena P.R. Bovine isolated middle cerebral artery contractions to antimigraine drugs // Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 1999. V. 360. № 5. P. 591–596.  
<https://doi.org/10.1007/s002109900095>
  185. Rubio-Beltrán E., Labastida-Ramírez A., Haanes K.A. et al. Characterization of binding, functional activity, and contractile responses of the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan // Br. J. Pharmacol. 2019. V. 176. № 24. P. 4681–4695.  
<https://doi.org/10.1111/bph.14832>
  186. Rubio-Beltrán E., Labastida-Ramírez A., Villalón C.M., Maassen Van Den Brink A. Is selective 5-HT1F receptor agonism an entity apart from that of the triptans in

- antimigraine therapy? // *Pharmacol. Ther.* 2018. V. 186. P. 88–97.  
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.005>
187. *Saito K., Markowitz S., Moskowitz M.A.* Ergot alkaloids block neurogenic extravasation in dura mater: proposed action in vascular headaches // *Ann. Neurol.* 1988. V. 24. № 6. P. 732–737.  
<https://doi.org/10.1002/ana.410240607>
  188. *Sakai Y., Dobson C., Diksic M. et al.* Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis // *Neurology.* 2008. V. 70. № 6. P. 431–439.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000299095.65331.6f>
  189. *Sakamoto Y., Sekino Y., Yamada E. et al.* Effect of sumatriptan on gastric emptying: a crossover study using the BreathID system // *World J. Gastroenterol.* 2012. V. 18. № 26. P. 3415–3419.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i26.3415>
  190. *Salahi M., Parsa S., Nourmohammadi D. et al.* Immunologic aspects of migraine: A review of literature // *Front. Neurol.* 2022. V. 13. Art. № 944791.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2022.944791>
  191. *Saper J.R., Silberstein S.* Pharmacology of dihydroergotamine and evidence for efficacy and safety in migraine // *Headache.* 2006. V. 46. № 4. P. 171–181.  
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00601.x>
  192. *Saracheva K.E., Prissadova N.A., Turiiski V.I. et al.* Effects of the Novel High-affinity 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptor Ligand Frovatriptan on the Rat Carotid Artery // *Folia Med. (Plovdiv).* 2017. V. 59. № 1. P. 31–36.  
<https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0006>
  193. *Schulte L.H., May A.* Of generators, networks and migraine attacks // *Curr. Opin. Neurol.* 2017. V. 30. № 3. P. 241–245.  
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000441>
  194. *Shafqat R., Flores-Montanez Y., Delbono V., Nahas S.J.* Updated Evaluation of IV Dihydroergotamine (DHE) for Refractory Migraine: Patient Selection and Special Considerations // *J. Pain Res.* 2020. V. 13. P. 859–864.  
<https://doi.org/10.2147/JPR.S203650>
  195. *Sheibani M., Faghir-Ghanesefat H., Dehpour S. et al.* Sumatriptan protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury by inhibition of inflammation in rat model // *Inflammopharmacology.* 2019. V. 27. № 5. P. 1071–1080.  
<https://doi.org/10.1007/s10787-019-00586-5>
  196. *Shepherd S., Edvinsson L., Cumberbatch M. et al.* Possible antimigraine mechanisms of action of the 5HT<sub>1F</sub> receptor agonist LY334370 // *Cephalalgia.* 1999. V. 19. № 10. P. 851–858.  
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.1910851.x>
  197. *Shepherd S.L., Williamson D.J., Williams J. et al.* Comparison of the effects of sumatriptan and the NK1 antagonist CP-99,994 on plasma extravasation in Dura mater and c-fos mRNA expression in trigeminal nucleus caudalis of rats // *Neuropharmacology.* 1995. V. 34. № 3. P. 255–261.  
[https://doi.org/10.1016/0028-3908\(94\)00153-j](https://doi.org/10.1016/0028-3908(94)00153-j)
  198. *Shields K.G., Goadsby P.J.* Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: a migraine target? // *Neurobiol. Dis.* 2006. V. 23. № 3. P. 491–501.  
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.04.003>
  199. *Shimohata K., Shimohata T., Motegi R., Miyashita K.* Nasal sumatriptan as adjunctive therapy for idiopathic trigeminal neuralgia: report of three cases // *Headache.* 2009. V. 49. № 5. P. 768–770.  
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01254.x>
  200. *Silberstein S.D., McCrory D.C.* Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy // *Headache.* 2003. V. 43. № 2. P. 144–166.  
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03034.x>
  201. *Silberstein S.D., Shrewsbury S.B., Hoekman J.* Dihydroergotamine (DHE) – Then and Now: A Narrative Review // *Headache.* 2020. V. 60. № 1. P. 40–57.  
<https://doi.org/10.1111/head.13700>
  202. *Simmons E.C., Scholpa N.E., Cleveland K.H., Schnellmann R.G.* 5-hydroxytryptamine 1F Receptor Agonist Induces Mitochondrial Biogenesis and Promotes Recovery from Spinal Cord Injury // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2020. V. 372. № 2. P. 216–223.  
<https://doi.org/10.1124/jpet.119.262410>
  203. *Simmons E.C., Scholpa N.E., Schnellmann R.G.* FDA-approved 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan induces mitochondrial biogenesis and enhances locomotor and blood-spinal cord barrier recovery after spinal cord injury // *Exp. Neurol.* 2021. V. 341. Art. № 113720.  
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113720>
  204. *Sokolov A.Y., Osipchuk A.V., Skiba I.B., Amelin A.V.* The Role of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide and Vasoactive Intestinal Peptide in Migraine Pathogenesis // *Neurochemical Journal.* 2022. V. 16. № 1. P. 31–38.  
<https://doi.org/10.1134/S1819712422010123>
  205. *Spekker E., Tanaka M., Szabó Á., Vécsei L.* Neurogenic Inflammation: The Participant in Migraine and Recent Advancements in Translational Research // *Biomedicines.* 2021. V. 10. № 1. P. 76.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10010076>
  206. *Storer R.J., Goadsby P.J.* Microiontophoretic application of serotonin (5HT)<sub>1B/1D</sub> agonists inhibits trigeminal cell firing in the cat // *Brain.* 1997. V. 120. № 12. P. 2171–2177.  
<https://doi.org/10.1093/brain/120.12.2171>
  207. *Strassman A.M., Levy D.* The anti-migraine agent sumatriptan induces a calcium-dependent discharge in meningeal sensory neurons // *Neuroreport.* 2004. V. 15. № 9. P. 1409–1412.  
<https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000132771.64590.42>
  208. *Tang C., Unekawa M., Kitagawa S. et al.* Cortical spreading depolarisation-induced facial hyperalgesia, photophobia and hypomotility are ameliorated by sumatriptan and olcegepant // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 11408.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-67948-w>
  209. *Tao Z.Y., Wang P.X., Wei S.Q. et al.* The Role of Descending Pain Modulation in Chronic Primary Pain: Potential Application of Drugs Targeting Serotonergic System // *Neural. Plast.* 2019. Art. № 1389296.  
<https://doi.org/10.1155/2019/1389296>
  210. *Tepper S.J., Rapoport A.M., Sheftell F.D.* Mechanisms of action of the 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists // *Arch. Neurol.* 2002. V. 59. № 7. P. 1084–1088.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.59.7.1084>
  211. *Terrin A., Bello L., Valentino M.L. et al.* The relevance of migraine in the clinical spectrum of mitochondrial disorders // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 4222.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-08206-z>
  212. *Tfelt-Hansen P., Messlinger K.* Why is the therapeutic effect of acute antimigraine drugs delayed? A review of

- controlled trials and hypotheses about the delay of effect // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019. V. 85. № 11. P. 2487–2498.  
<https://doi.org/10.1111/bcp.14090>
213. *Tfelt-Hansen P.* Pharmacological strategies to treat attacks of episodic migraine in adults // *Expert Opin. Pharmacother.* 2021. V. 22. № 3. P. 305–316.  
<https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1828347>
  214. *Tiwari V., Agrawal S.* Migraine and Neuromodulation: A Literature Review // *Cureus.* 2022. V. 14. № 11. Art. № e31223.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.31223>
  215. *Totaro R., De Matteis G., Marini C. et al.* Sumatriptan and cerebral blood flow velocity changes during migraine attacks // *Headache.* 1997. V. 37. № 10. P. 635–639.  
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1997.3710635.x>
  216. *Valdivia L.F., Centurión D., Arulmani U. et al.* 5-HT<sub>1B</sub> receptors, alpha<sub>2A/2C</sub>- and, to a lesser extent, alpha<sub>1</sub>-adrenoceptors mediate the external carotid vasoconstriction to ergotamine in vagosympathectomised dogs // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2004. V. 370. № 1. P. 46–53.  
<https://doi.org/10.1007/s00210-004-0947-0>
  217. *Valetti S., Riaz A., Doko A. et al.* Oral transmucosal delivery of eletriptan for neurological diseases // *Int. J. Pharm.* 2022. V. 627. Art. № 122222.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122222>
  218. *VanderPluym J.H., Halker Singh R.B., Urtecho M. et al.* Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA.* 2021. V. 325. № 23. P. 2357–2369.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.7939>
  219. *Varnäs K., Jučaitė A., McCarthy D.J. et al.* A PET study with [<sup>11</sup>C]AZ10419369 to determine brain 5-HT<sub>1B</sub> receptor occupancy of zolmitriptan in healthy male volunteers // *Cephalalgia.* 2013. V. 33. № 10. P. 853–860.  
<https://doi.org/10.1177/0333102413476372>
  220. *Venkatraghavan L., Li L., Bailey T. et al.* Sumatriptan improves postoperative quality of recovery and reduces postcraniotomy headache after cranial nerve decompression // *Br. J. Anaesth.* 2016. V. 117. № 1. P. 73–79.  
<https://doi.org/10.1093/bja/aew152>
  221. *Vera-Portocarrero L.P., Ossipov M.H., King T., Porreca F.* Reversal of inflammatory and noninflammatory visceral pain by central or peripheral actions of sumatriptan // *Gastroenterology.* 2008. V. 135. № 4. P. 1369–1378.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.085>
  222. *Vila-Pueyo M., Page K., Murdock P.R. et al.* The selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan inhibits trigeminal nociceptive processing: Implications for migraine and cluster headache // *Br. J. Pharmacol.* 2022. V. 179. № 3. P. 358–370.  
<https://doi.org/10.1111/bph.15699>
  223. *Vila-Pueyo M.* Targeted 5-HT<sub>1F</sub> Therapies for Migraine // *Neurotherapeutics.* 2018. V. 15. № 2. P. 291–303.  
<https://doi.org/10.1007/s13311-018-0615-6>
  224. *Villalón C.M., Centurión D., Willems E.W. et al.* 5-HT<sub>1B</sub> receptors and alpha<sub>2A/2C</sub>-adrenoceptors mediate external carotid vasoconstriction to dihydroergotamine // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. V. 484. № 2–3. P. 287–290.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.11.026>
  225. *Villalón C.M., De Vries P., Rabelo G. et al.* Canine external carotid vasoconstriction to methysergide, ergotamine and dihydroergotamine: role of 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptors and alpha<sub>2</sub>-adrenoceptors // *Br. J. Pharmacol.* 1999. V. 126. № 3. P. 585–594.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702324>
  226. *Villalón C.M., VanDenBrink A.M.* The Role of 5-Hydroxytryptamine in the Pathophysiology of Migraine and its Relevance to the Design of Novel Treatments // *Mini Rev. Med. Chem.* 2017. V. 17. № 11. P. 928–938.  
<https://doi.org/10.2174/1389557516666160728121050>
  227. *Villamil-Hernández M.T., Alcántara-Vázquez O., Sánchez-López A., Centurión D.* Pharmacological identification of α<sub>1</sub>- and α<sub>2</sub>-adrenoceptor subtypes involved in the vasopressor responses induced by ergotamine in pithed rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2013. V. 715. № 1–3. P. 262–269.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.05.011>
  228. *Viticchi G., Falsetti L., Silvestrini M., Bartolini M.* Ditans: a new prospective for the therapy of migraine attack? // *Neurol. Sci.* 2022. V. 43. № 9. P. 5709–5716.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-022-06260-z>
  229. *Williamson D.J., Hargreaves R.J., Hill R.G., Shephard S.L.* Sumatriptan inhibits neurogenic vasodilation of dural blood vessels in the anaesthetized rat—intravital microscope studies // *Cephalalgia.* 1997. V. 17. № 4. P. 525–531.  
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1704525.x>
  230. *Williamson D.J., Hill R.G., Shephard S.L., Hargreaves R.J.* The anti-migraine 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonist rizatriptan inhibits neurogenic dural vasodilation in anaesthetized guinea-pigs // *Br. J. Pharmacol.* 2001. V. 133. № 7. P. 1029–1034.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704162>
  231. *Williamson D.J., Shephard S.L., Hill R.G., Hargreaves R.J.* The novel anti-migraine agent rizatriptan inhibits neurogenic dural vasodilation and extravasation // *Eur. J. Pharmacol.* 1997. V. 328. № 1. P. 61–64.  
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(97\)83028-2](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)83028-2)
  232. *Winters B.L., Jeong H.J., Vaughan C.W.* Inflammation induces developmentally regulated sumatriptan inhibition of spinal synaptic transmission // *Br. J. Pharmacol.* 2020. V. 177. № 16. P. 3730–3743.  
<https://doi.org/10.1111/bph.15089>
  233. *Yamauchi N., Sato K., Sato K. et al.* Chronic pain-induced neuronal plasticity in the bed nucleus of the stria terminalis causes maladaptive anxiety // *Sci. Adv.* 2022. V. 8. № 17. Art. № eabj5586.  
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abj5586>
  234. *Zhang L.Q., Zhou Y.Q., Li J.Y. et al.* 5-HT<sub>1F</sub> Receptor Agonist Ameliorates Mechanical Allodynia in Neuropathic Pain via Induction of Mitochondrial Biogenesis and Suppression of Neuroinflammation // *Front. Pharmacol.* 2022. V. 13. Art. № 834570.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.834570>
  235. *Zhang X.C., Strassman A.M., Burstein R., Levy D.* Sensitization and activation of intracranial meningeal nociceptors by mast cell mediators // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007. V. 322. № 2. P. 806–812.  
<https://doi.org/10.1124/jpet.107.123745>
  236. *Zhang X., Liu W., Wang W. et al.* Evaluation of Gum Arabic Double-layer Microneedle Patch Containing Sumatriptan for Loading and Transdermal Delivery // *Curr. Drug Deliv.* 2023. Epub ahead of print.  
<https://doi.org/10.2174/1567201820666230309140636>

237. Dihydroergotamine. DrugBank Online. URL <https://go.drugbank.com/drugs/DB00320> дата обращения 08.03.2023
238. Dihydroergotamine. The International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) / British Pharmacological Society (BPS) Guide to PHARMACOLOGY. URL <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?tab=biology&ligandId=121> дата обращения 06.03.2023
239. Ergotamine. DrugBank Online. URL <https://go.drugbank.com/drugs/DB00696> дата обращения 08.03.2023
240. Ergotamine. The International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) / British Pharmacological Society (BPS) Guide to PHARMACOLOGY. URL <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?tab=biology&ligandId=149> дата обращения 08.03.2023
241. Ласмидитан – одобрение FDA. URL <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-patients-migraine> дата обращения 08.03.2023
242. Золмитриптан – регистрация в РФ. URL <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%97%d0%be%d0%bb%d0%bc%d0%b8%d1%82%d1%80%d0%b8%d0%bf%d1%82%d0%b0%d0%bd&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&regtype=1%2c6&page=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> дата обращения 31.01.2023
243. Кофетамин – регистрация в РФ. URL <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%9a%d0%be%d1%84%d0%b5%d1%82%d0%b0%d0%bc%d0%b8%d0%bd&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&regtype=1%2c6&page=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> дата обращения 08.03.2023
244. Ласмидитан – одобрение ЕМА. URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rauvow> дата обращения 31.01.2023
245. Номигрен – регистрация в РФ. URL <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%9d%d0%be%d0%bc%d0%b8%d0%b3%d1%80%d0%b5%d0%bd&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&regtype=1%2c6&page=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> дата обращения 08.03.2023
246. Суматриптан – регистрация в РФ: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a1%d1%83%d0%bc%d0%b0%d1%82%d1%80%d0%b8%d0%bf%d1%82%d0%b0%d0%bd&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&order=RegDate&orderType=desc&RegType=1%2c6&page=10&pageNum=2> дата обращения 31.01.2023
247. Элетриптан – регистрация в РФ: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%ad%d0%bb%d0%b5%d1%82%d1%80%d0%b8%d0%bf%d1%82%d0%b0%d0%bd&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&regtype=1%2c6&page=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> дата обращения 31.01.2023

## Neurophysiological and Vascular Mechanisms of Action of the Serotonergic Drugs for Abortive Migraine Treatment

A. Y. Sokolov<sup>1, 2, \*</sup>, I. B. Skiba<sup>2, \*\*</sup>, and O. A. Lyubashina<sup>1, 2, \*\*\*</sup>

<sup>1</sup>*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199034 Russia*

<sup>2</sup>*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, 179022 Russia*

\*e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com

\*\*e-mail: yaver-99@mail.ru

\*\*\*e-mail: lyubashinaoa@infran.ru

**Abstract**—Migraine is a form of primary headache that affects at least 10% of the world's population. In addition to recommendations for modifying the patient's lifestyle, migraine management involves stopping an attack that's already occurred and/or preventing its occurrence. In the abortive treatment of this cephalalgia, both non-specific (eg, non-opioid analgesics) and specific pharmacological agents, can be used. The latter include, in particular, serotonergic drugs of the classes of triptans (selective 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists), ditans (selective 5-HT<sub>1F</sub>-mimetics), and ergot alkaloids (non-selective modulators of various 5-HT receptor subtypes). The review discusses the currently available results of numerous basic and applied studies of these drug groups, in which the neuronal and vascular components of their antimigraine pharmacodynamics were identified. A significant part of the information was obtained in vivo on the various experimental models of migraine based on the trigeminovascular theory of its pathogenesis. Other data are the results of ex vivo studies on isolated tissues and cell cultures. When analyzing these experimental results, evidence is provided in favor of similar mechanisms for realizing the antimigraine potential of all representatives belonging to the pharmacological classes listed, the neurotropic activity of which prevails over their direct intervention in vascular tone. At the same time, special attention is paid to the controversial and debatable issues in this area, the successful solution of which is a key to further progress in the pharmacotherapy of migraine.

**Keywords:** migraine, headache, triptans, lasmiditan, ergot alkaloids, serotonin, neurophysiology, mechanism of action, vasoconstriction