

Болезнь Паркинсона и мигрень



Залялова З.А.^{1,2}, Катунина Е.А.^{3,4}, Похабов Д.В.^{5,6}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ²Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань; ³кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ⁴отдел нейродегенеративных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ⁵кафедра нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ⁶Центр инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии ФГБУЗ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск
¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 420061, Казань, ул. Исаева 5; ³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ⁵Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ⁶Россия, 660037, Красноярск, ул. Коломенская, 26

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний. Мигрень – наиболее распространенное неврологическое заболевание взрослых. Установлено, что мигрень часто предшествует развитию БП, а с дебютом моторных проявлений и/или началом специфической терапии частота и выраженность приступов мигрени значительно снижаются. Вероятно, оба заболевания имеют общие функциональные и биохимические черты. Если дезинтеграция ядер ствола мозга и дизрегуляция дофаминергической нейротрансмиссии имеют отношение к патогенезу мигрени, то исследование пациентов с мигренью, у которых развивается БП, может предоставить важную информацию о роли дофамина и/или дофаминергических областей ствола мозга в патогенезе как мигрени, так и БП. Обзор посвящен исследованиям эпидемиологии, роли генов дофаминергической системы в развитии мигрени, механизмам взаимосвязи обоих заболеваний и влиянию медикаментозной терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; мигрень; дофамин, серотонин; агонисты дофаминовых рецепторов; пирибедил, леводопа.

Контакты: Зулейха Абдуллазяновна Залялова; z.zalyalova@gmail.com

Для ссылки: Залялова ЗА, Катунина ЕА, Похабов ДВ. Болезнь Паркинсона и мигрень. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):98–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-98-103

Parkinson's disease and migraine

Zalyalova Z.A.^{1,2}, Katunina E.A.^{3,4}, Pokhabov D.V.^{5,6}

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²Consultative and Diagnostic Center for Extrapyramidal Disorders and Botulinum Therapy, Kazan; ³Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; ⁴Department of Neurodegenerative Diseases, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ⁵Department of Nervous Diseases, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; ⁶Center for Innovative Neurology, Extrapyramidal Diseases and Botulinum Therapy, Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk
¹49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ²5, Isaeva St., Kazan 420061, Russia; ³1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ⁴1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ⁵1, Partizana Zheleznyayka St., Krasnoyarsk 660022, Russia; ⁶26, Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative disorders. Migraine is the most prevalent neurological condition among adults. It has been established that migraine often precedes the development of PD, and with the onset of motor symptoms and/or the initiation of specific therapy, both the frequency and severity of migraine attacks significantly decrease. It is likely that the two conditions share common functional and biochemical characteristics. If brainstem nuclei disintegration and dopaminergic neurotransmission dysregulation are involved in the pathogenesis of migraine, then studying patients with migraine who go on to develop PD may provide important insights into the role of dopamine and/or dopaminergic brainstem regions in the pathogenesis of both migraine and PD. This review focuses on studies addressing epidemiology, the role of dopaminergic system genes in migraine development, mechanisms linking the two diseases, and the impact of pharmacological therapy.

Keywords: Parkinson's disease; migraine; dopamine; serotonin; dopamine receptor agonists; piribedil; levodopa.

Contact: Zuleikha Abdullazyanovna Zalyalova; z.zalyalova@gmail.com

For reference: Zalyalova ZA, Katunina EA, Pokhabov DV. Parkinson's disease and migraine. Nevrologiya, neiropsihiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(3):98–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-98-103

Мигрень является наиболее распространенным неврологическим заболеванием, которое поражает от 14 до 18% населения в целом [1, 2]. Идиопатическая болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее частых нейродегенеративных расстройств, распространенность которого составляет от 500 до 650 случаев на 100 тыс. человек старше 50 лет [3–5]. Установлено, что эти два заболевания имеют общие функциональные и биохимические особенности. Исследования с помощью методов функциональной нейровизуализации демонстрируют, что структуры ствола мозга играют решающую роль в патогенезе мигрени [6]. Ядра ствола мозга, такие как каудальное ядро тройничного нерва, голубое пятно и дорсальное ядро шва, участвуют в центральной обработке и модуляции краниоваскулярной боли, тогда как ядро одиночного пути и дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва опосредуют вегетативные проявления приступа мигрени. Считается, что в патогенезе мигрени важную роль играет дофамин [7, 8]. Рецепторы дофамина D_2 при мигрени имеют функциональные и генетические особенности. В частности, специфические полиморфизмы рецепторов дофамина D_2 , по-видимому, участвуют в восприимчивости к боли, в вегетативных проявлениях и в сопутствующей психической патологии при мигрени [9–11].

БП является парадигмой дофаминергического заболевания ствола мозга человека. Фактически, дегенерация компактной части черной субстанции является отличительной чертой заболевания, и, несмотря на переменное вовлечение других пигментированных ядер ствола мозга, БП представляет собой модель избирательного дофаминергического вовлечения, что подтверждается драматическим клиническим ответом на леводопу. Если дезинтеграция ядер ствола мозга и дисрегуляция дофаминергической нейротрансдачи имеют отношение к патогенезу мигрени, то исследование пациентов с мигренью, у которых развивается БП, предоставляет интригующую информацию о роли дофамина и/или дофаминергических областей ствола мозга в патогенезе как мигрени, так и БП.

Эпидемиология

В ряде исследований была проанализирована распространенность первичной головной боли (ГБ) в целом, включая головную боль напряжения (ГБН) и мигрень, у пациентов с БП на протяжении жизни. Оказалось, что первичная ГБ предшествовала БП, по разным данным, у 38–93% анкетированных [12–14]. При этом отмечается, что ГБН встречается в 39,5–67,4% случаев, а мигрень — до 26,1%, что значительно превышает общепопуляционные данные [14, 15]. Общая совокупная распространенность любой ГБ (включая мигрень и ГБН) среди пациентов с БП составила 49,1% [15, 16]. Показатели распространенности мигрени у пациентов с БП несколько противоречивы. Это зависит от способа сбора информации, уровня доказательности, обозреваемого периода и длительности исследования. Так, когортные исследования указывают на повышенный риск развития БП среди лиц, страдающих мигренью в течение жизни. Эти исследования показали, что у людей с историей мигрени риск БП был в 1,6–2,5 раза выше, чем у лиц контрольной группы [17–19]. Исследования по типу «случай-контроль» не смогли показать статистически значимой связи между мигренью и БП. Так, мигрень на про-

тяжении жизни установлена у 54% пациентов в группе с БП, в то время как в контрольной группе — у 46% [19]. В исследованиях, сосредоточенных только на 12-месячной распространенности мигрени, была обнаружена обратная связь с БП. Таким образом, лонгитудинальные исследования с большим количеством опрошенных пациентов с БП демонстрируют высокую распространенность мигрени в течение жизни с уменьшением ее частоты у лиц, уже заболевших БП. Примерно $2/3$ пациентов с БП сообщили об улучшении или ремиссии мигрени после начала БП [20]. Так, у пациентов с БП распространенность мигрени в течение жизни составила 27,8%, а текущей мигрени — 13,1%. Частота текущей мигрени была значительно ниже у пациентов с БП, чем в контрольной группе (47,0% против 68,2%) [21].

Пациенты с эпизодической мигренью имели в 1,20 раза более высокий риск развития БП, чем представители контрольной группы, в то время как у пациентов с хронической мигренью отмечался в 1,72 раза более высокий риск развития БП. Кроме того, кумулятивная заболеваемость БП была выше у пациентов с хронической мигренью, чем у пациентов с эпизодической мигренью [8].

У людей с мигренью с аурой риск БП был немного выше, чем у пациентов с мигренью без ауры, хотя разница не была статистически значимой. Пол и основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как артериальная гипертензия, диабет, текущий статус курения и высокий индекс массы тела (≥ 25 кг/м²), не показали никакого взаимодействия с влиянием мигрени на риск БП [8]. Среди пациентов с мигренью мужчины с дислипидемией в анамнезе и молодые женщины были более склонны к развитию БП, чем мужчины без дислипидемии и женщины старшего возраста [8, 22, 23].

Генетика

Генетические исследования подтверждают роль дофаминергической системы при мигрени [11]. Обнаружена мутация в D_2 -рецепторах и COMT (С-О-метилтрансфераза) у пациентов с мигренью с аурой [24, 25]. Установлена значимая ассоциация между генами *DBH* (ген, отвечающий за активность дофамин- β -гидроксилазы), *SLC6A3* (ген, кодирующий транспортер дофамина) и клиническими проявлениями мигрени. Ген *DBH* регулирует активность фермента при трансформации дофамина в норэпинефрин. По результатам нескольких исследований выявлена значимая связь между полиморфизмом 19-bp I/D гена *DBH* и риском развития эпизодической мигрени [10]. Полиморфизмы rs72393728 и rs141116007 гена *DBH* значимо ассоциированы с высоким риском развития хронической мигрени и лекарственно-индуцированной ГБ [26]. Выявлена значимая связь между геном *SLC6A3*, регулирующим активность транспортера дофамина, и мигренью с аурой [9].

В то же время положительный семейный анамнез мигрени встречается у пациентов с БП реже, чем в контрольной группе пациентов с мигренью без БП [20].

Эффект терапии

В публикации 1983 г. было предложено использовать агонист дофаминергических рецепторов в качестве теста, позволяющего отличить мигрень от других видов цефалгии. Действительно, пациенты с мигренью между приступами

демонстрируют более высокую восприимчивость к введению дофаминергических агентов. И пирибедил, и апоморфин заметно увеличивают мозговой кровоток у пациентов с мигренью и БП, что указывает на повышенную чувствительность дофаминовых рецепторов, которые участвуют в регуляции мозгового кровотока [27].

С дебютом БП и/или назначением дофаминергической терапии течение мигрени меняется. Среди тех, у кого была ГБ на протяжении жизни, ее уменьшение после начала паркинсонизма было зарегистрировано более чем у $2/3$ пациентов с БП [21].

В ряде исследований изучалось влияние леводопы и агонистов дофамина (ДА) на течение ГБ. G. Месо и соавт. [28] не показали существенных различий в лечебных эффектах и нежелательных явлениях противопаркинсонического лечения между группами пациентов с БП с ГБ и без нее. J.J. Van Hilten [29] в исследовании на небольшой выборке из пяти пациентов с БП пришел к выводу, что доза леводопы не связана с течением приступов мигрени. Также не было существенных различий в эквивалентной суточной дозе леводопы (LEDD) независимо от сопутствующей ГБ [13]. Напротив, P. Barbanti и соавт. [20] предположили благоприятные эффекты дофаминергической терапии на мигрень у некоторых пациентов с БП. E. Cubo и соавт. [30] обнаружили, что более низкие дозы противопаркинсонических препаратов приводили к улучшению ортостатической гипотензии у пациентов с БП и мигренью по сравнению с пациентами без мигрени. Есть мнение, что чем больше стаж применения леводопы, тем меньше интенсивность ГБ [20]. Другое объяснение уменьшения интенсивности мигрени со стажем болезни связывается с обусловленной старением дегенерацией систем регуляции боли, а не с лечением БП [15, 19, 31].

С одной стороны, мигрень повышает риск БП. С другой – у пациентов с БП уменьшается интенсивность и изменяется характер мигрени. Механизмы такого явления остаются предметом дискуссии. Может ли мигрень способствовать запуску нейродегенеративного процесса, и, напротив, является ли нейродегенерация фактором ослабления мигрени, рассмотрим далее.

Механизмы взаимосвязи мигрени и БП

Было предложено несколько механизмов взаимосвязей между мигренью и БП. Пациенты с мигренью демонстрируют хроническую дофаминергическую гиподисфункцию и повышенную чувствительность дофаминергических рецепторов, которые тесно связаны с продромальными симптомами мигрени [7, 32]. Следовательно, вполне вероятно, что дофаминергическая дисфункция может служить общим основным фактором как для мигрени, так и для БП, тем самым объясняя положительную корреляцию между этими состояниями [17, 18].

Среди теорий патофизиологии мигрени предполагается возникновение гиперактивации центральных и периферических дофаминергических путей. В стволе мозга гиперактивность рецепторов дофамина (D_2 , D_3 и D_4) в дорсальном ядре блуждающего нерва и области бульбарной постремы связана с тошнотой и рвотой во время приступа [33]. Синкопе, иногда возникающие при мигренозных пароксизмах, по-видимому, вызваны дофаминергической дисфункцией черной субстанции, а также вентральной

теgmentальной области среднего мозга и ее контролем над микроциркуляцией, что сопровождается вазодилатацией и церебральной гипоперфузией через рецепторы D_1 во время криза [34].

Еще один механизм, вероятно, связан с изменением метаболизма дофамина, начиная с тирозина, отклоняя его от пути гидроксирования к пути декарбоксации, что может привести к увеличению продукции ложных нейротрансмиттеров, таких как октопамин, тирамин и синефрин, которые могут действовать через болезненную модуляцию во время мигренозного криза в определенных областях мозга, таких как миндалевидное тело и гипоталамус [7].

Кроме того, в периферической нервной системе происходит гипервозбуждение дофаминергических рецепторов, расположенных в преганглионарных симпатических нервных окончаниях. Это приводит к снижению высвобождения норадреналина, что вызывает гипотензию и также может приводить к синкопе во время эпизода мигрени [28].

Результаты исследований демонстрируют роль хронизации мигрени в развитии БП. В частности, магнитно-резонансная спектроскопия показала, что изменения в таламокортикальном пути, который является частью кортико-базального контура базальных ганглиев при БП, могут способствовать хронизации мигрени [35, 36]. Позитронно-эмиссионная томография с использованием ^{11}C -PBR28, маркера глиальной активации, продемонстрировала, что уровни нейровоспаления в лобно-островковой коре, базальных ганглиях и первичной/вторичной соматосенсорной коре коррелируют с частотой приступов мигрени [37].

Почти все исследования с участием пациентов с БП включали пациентов только после появления двигательных симптомов заболевания, характеризующих стадию III по Брааку [38]. Предполагается возможность возникновения изменений в течении мигрени на стадиях, предшествующих появлению двигательных симптомов. Уже на ранних стадиях (I и II по Брааку) наблюдаются изменения в дофаминергических путях, таких как ядро одиночного пути и двигательный путь блуждающего нерва [39]. Накопление синуклеина в этих областях нервной системы может вызвать изменения вегетативных симптомов мигренозного криза, таких как тошнота и рвота [38, 39]. Осмофобия, которая провоцирует или сопровождает мигренозный приступ, может уменьшиться обонятельными изменениями, которые возникают у пациентов с БП задолго до появления двигательных симптомов [14, 27, 30]. Аналогично и с фотофобией как симптомом мигрени, которая возникает при дегенерации ретино-таламических дофаминовых путей. Этот механизм уменьшает действие световых стимулов как активатора таламических путей, связанных с тригеминоvascularной активацией и аллодинией при мигрени [40].

Серотонинергическая дисфункция также вовлечена в патофизиологию БП [41], при этом потеря серотонинергических клеток, как описано, появляется даже до nigrostriарной дофаминергической дегенерации [42]. Исследования на животных показывают, что высвобождение серотонина блокируется после блокады постсинаптических D_2 -рецепторов и что высвобождение серотонина в переднем мозге влечет за собой неповрежденную локальную дофаминергическую нейротрансмиссию [43]. С другой стороны, серотонинергическая недостаточность способствует нарушению нисходящего торможения боли и центральной

сенсibilизации ноцицептивных путей, которые вовлечены в патофизиологию мигрени [44]. В свете перекрытия между этими процессами мигрень может иметь потенциальную патологическую связь с БП. Истощение серотонина связано с повышенной чувствительностью корковых нейронов и вазоконстрикцией, вызванной распространяющейся корковой депрессией на животной модели мигрени [45, 46].

Уровень железа, необходимого для регуляции дофамина, повышен в черной субстанции пациентов с БП, что приводит к образованию токсичных кислородных радикалов и гибели дофаминовых клеток [47]. Кроме того, повышенное накопление железа в глубоких ядрах мозга у пациентов с мигренью может указывать на нарушение антиноцицептивных путей [48]. До сих пор не ясно, может ли накопление железа быть индикатором повреждения тканей или являться эпифеноменом [47]. Если повышенное отложение железа, наблюдаемое при мигрени в этих нескольких исследованиях, отражает (прямо или косвенно) повреждение нейронов, это может быть фактором риска развития БП [47–49].

Риск БП, по результатам некоторых исследований, выше у молодых (в возрасте до 65 лет), чем у пожилых женщин с мигренью. Пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), играет значительную роль в патофизиологии мигрени, такой как вазодилатация, нейрогенное воспаление или передача боли [50]. У женщин с мигренью уровни CGRP в плазме и в слезе во время менструации выше, чем у женщин без мигрени [51]. Однако эта разница не наблюдается у женщин в постменопаузе или у мужчин [52]. Несмотря на выдвинутые гипотезы относительно защитной роли CGRP в патогенезе БП, CGRP вызывает нейрональную гипервозбудимость и способствует привлечению воспалительных медиаторов, которые могут изменять функцию никотиновых рецепторов в дофаминергической системе в патогенезе БП [53–55]. Повышенный уровень CGRP был обнаружен в цереброспинальной жидкости пациентов с БП и без мигрени в анамнезе [56].

Известно о повышенной частоте дислипидемии и субклинических уровнях маркеров атеросклероза у пациентов с мигренью с изменением функциональных свойств арте-

рий [23, 57, 58]. В литературе указывается на связь между дислипидемией и повышенным риском БП у мужчин с мигренью [59, 60]. Предполагается, что более высокое потребление животных жиров и насыщенных жиров повышает риск БП у мужчин, но та же картина не наблюдалась у женщин [61]. Существует гипотеза, что альфа-синуклеин может в значительной степени влиять на липидный обмен у мужчин. Это подтверждается исследованием на мышинной модели БП, показывающим, что изменения в составе клеточной мембраны из-за альфа-синуклеина различаются между полами [61].

БП может улучшить клиническое течение мигрени. Возможные объяснения включают в себя длительный профилактический эффект хронической дофаминергической терапии или положительное влияние патофизиологии БП, а именно – дегенерации черного вещества, на механизмы мигрени.

Препараты для снижения уровня холестерина или препараты, модулирующие CGRP (например, триптаны), могут влиять на развитие БП. Не стоит забывать, что и некоторые профилактические препараты для лечения мигрени, включая бета-блокаторы, флунаризин и вальпроевую кислоту, сами вызывают, хотя и редко, побочные двигательные нарушения (чаще тремор, чем гипокинезию и ригидность).

Заключение

Пациенты с БП чаще страдают мигренью в течение жизни по сравнению с общей популяцией. В основе обоих заболеваний лежат дофаминергические механизмы с дезорганизацией функционирования структур ствола мозга. Частота и выраженность мигрени у пациентов с БП снижаются. Является ли мигрень фактором риска развития БП? Может ли гипервозбудимость дофаминовых рецепторов при мигрени способствовать запуску процессов нейродегенерации с накоплением альфа-синуклеина, а профилактическое лечение мигрени быть фактором риска или антириска БП? Может ли повышенная активность CGRP приводить к БП? Почему мигрень отстает у пациентов с БП, а дофаминергическая терапия не провоцирует приступы? На эти и другие вопросы ученым еще предстоит ответить.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines "Migraine". *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.)].
2. Ali MD, Gayasuddin Qur F, Alam MS, et al. Global Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis and Current Therapeutic Novelities in Migraine Therapy and their Prevention: A Narrative Review. *Curr Pharm Des*. 2023;29(41):3295-311. doi: 10.2174/0113816128266227231205114320
3. Шток ВН, Иванова-Смоленская ИА, Левина ОС, редакторы. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Москва: МЕДпресс-информ, 2002. 608 с. [Shtok VN, Ivanova-Smolenskaya IA, Levin OS, editors. Extrapyramidal disorders. Guide to diagnostics and treatment. Moscow: MEDpress-inform; 2002. 608 p. (In Russ.)].
4. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/716_1 [Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases that manifest as parkinsonism syndrome. Clinical Recommendations. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/716_1 (In Russ.)].
5. Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Aug;124(8):901-5. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y. Epub 2017 Feb 1.
6. Ashina S, Bentivegna E, Martelletti P, Eikermann-Haerter K. Structural and Functional Brain Changes in Migraine. *Pain Ther*. 2021 Jun;10(1):211-23. doi: 10.1007/s40122-021-00240-5. Epub 2021 Feb 16.
7. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G. Dopaminergic symptoms in migraine. *Neurol Sci*. 2013 May;34 Suppl 1:S67-70. doi: 10.1007/s10072-013-1415-8

8. Ha WS, Kim J, Hwang HW, et al. The association between migraine and Parkinson's disease: a nationwide cohort study. *Epidemiol Health*. 2024;46:e2024010. doi: 10.4178/epih.e2024010. Epub 2023 Dec 18.
9. Todt U, Netzer C, Toliat M, et al. New genetic evidence for involvement of the dopamine system in migraine with aura. *Hum Genet*. 2009 Apr;125(3):265-79. doi: 10.1007/s00439-009-0623-z. Epub 2009 Jan 17.
10. Fernandez F, Lea RA, Colson NJ, et al. Association between a 19 bp deletion polymorphism at the dopamine beta-hydroxylase (DBH) locus and migraine with aura. *J Neurol Sci*. 2006 Dec 21;251(1-2):118-23. doi: 10.1016/j.jns.2006.09.013. Epub 2006 Nov 7.
11. Сергеев АВ, Гузий ЕА, Ковальчук НА и др. Роль генов дофаминергической системы в развитии хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли. *Российский журнал боли*. 2024;22(4):24-9. doi: 10.17116/pain20242204124 [Sergeev AV, Guzyi EA, Kovalchuk NA, et al. The role of dopaminergic system genes in the development of chronic migraine and drug-induced headache. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2024;22(4):24-9. doi: 10.17116/pain20242204124 (In Russ.)].
12. Nunes JC, Costa Bergamaschi EN, Freitas FC, et al. Prevalence of headache in patients with Parkinson's disease and its association with the side of motor symptom onset. *Neurol Sci*. 2014 Apr;35(4):595-600. doi: 10.1007/s10072-013-1571-x. Epub 2013 Nov 7.
13. Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, et al. The prevalence, course and clinical correlates of migraine in Parkinson's disease: A multicentre case-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38:1535-44. doi: 10.1177/0333102417739302
14. Sampaio Rocha-Filho PA, Leite Souza-Lima CF. Parkinson's disease and headaches: A cross-sectional study. *Headache*. 2020;60:967-73. doi: 10.1111/head.13815
15. Angelopoulou E, Papadopoulou AN, Spantideas N, Bougea A. Migraine, tension-type headache and Parkinson's Disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicina*. 2022;58:1684. doi: 10.3390/medicina58111684
16. Залялова ЗА, Яковлева ЛА, Алтунбаев РА. Болевой синдром при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):79-81. [Zalyalova ZA, Yakovleva LA, Altunbaev RA. Pain syndrome in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(3):79-81 (In Russ.)].
17. Scher AI, Ross GW, Sigurdsson S, et al. Midlife migraine and late-life parkinsonism: AGES-Reykjavik study. *Neurology*. 2014 Sep 30;83(14):1246-52. doi: 10.1212/WNL.0000000000000840. Epub 2014 Sep 17.
18. Wang HI, Ho YC, Huang YP, Pan SL. Migraine is related to an increased risk of Parkinson's disease: A population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Cephalalgia*. 2016 Dec;36(14):1316-23. doi: 10.1177/0333102416630577. Epub 2016 Feb 6.
19. De Oliveira Vilaca C, Leite MA, de Souza JA, et al. The Behavior of Migraine in Patients with Parkinson's Disease. *Neurol Int*. 2015 Dec 21;7(3):6133. doi: 10.4081/ni.2015.6133
20. Barbanti P, Fabbri G, Vanacore N, et al. Dopamine and migraine: does Parkinson's disease modify migraine course? *Cephalalgia*. 2000 Oct;20(8):720-3. doi: 10.1111/j.1468-2982.2000.00123.x
21. Jatale V, Tiwari A, Kumar M, et al. Migraine and Tension-type Headache in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy/Corticobasal Syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2023 Sep-Oct;26(5):708-14. doi: 10.4103/aian.aian_604_23. Epub 2023 Sep 25.
22. Jurado-Coronel JC, Cabezas R, Avila Rodriguez MF, et al. Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics. *Front Neuroendocrinol*. 2018 Jul;50:18-30. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.09.002. Epub 2017 Sep 30.
23. Liampas I, Mylonas KS, Brotis A, et al. Serum lipid abnormalities in migraine: A meta-analysis of observational studies. *Headache*. 2021 Jan;61(1):44-59. doi: 10.1111/head.14039. Epub 2021 Jan 4.
24. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology*. 1997 Jul;49(1):201-6. doi: 10.1212/wnl.49.1.201
25. Emin Erdal M, Herken H, Yilmaz M, Bayazit YA. Significance of the catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in migraine. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001 Oct 19;94(1-2):193-6. doi: 10.1016/s0169-328x(01)00219-4
26. Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol*. 2006 Sep;13(9):1009-13. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01415.x
27. Indo T, Naito A, Sobue I. Clinical characteristics of headache in Parkinson's disease. *Headache*. 1983 Sep;23(5):211-2. doi: 10.1111/j.1526-4610.1983.hed2305211.x
28. Meco G, Frascarelli M, Pratesi L, et al. Headache in Parkinson's disease. *Headache*. 1988 Feb;28(1):26-9. doi: 10.1111/j.1365-2524.1988.hed2801026.x
29. Van Hilten JJ. The migraine-dopamine link: do migraine and Parkinson's disease coexist? *Clin Neurol Neurosurg*. 1992;94 Suppl:168-70. doi: 10.1016/0303-8467(92)90060-g
30. Cubo E, Kompoliti K, Leurgans SE, Raman R. Dopaminergic hypersensitivity in patients with Parkinson disease and migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2004 Jan-Feb;27(1):30-2. doi: 10.1097/00002826-200401000-00009
31. Парфенов ВА, Пожидаев КА. Хроническая мигрень в пожилом возрасте. *Клиническая геронтология*. 2019;25(5-6):47-51. doi: 10.26347/1607-2499201905-06047-0151 [Parfenov VA, Pozhidaev K.A. Chronic migraine in the elderly. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2019;25(5-6):47-51. doi: 10.26347/1607-2499201905-06047-0151 (In Russ.)].
32. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: what's new in migraine? *Curr Opin Neurol*. 2010;23:275-81. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283378d5c
33. Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007 Nov;27(11):1308-14. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01478.x
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
35. Lin YK, Tsai CL, Lin GY, et al. Pathophysiology of Chronic Migraine: Insights from Recent Neuroimaging Research. *Curr Pain Headache Rep*. 2022 Nov;26(11):843-54. doi: 10.1007/s11916-022-01087-x. Epub 2022 Oct 7.
36. Niddam DM, Lai KL, Tsai SY, et al. Neurochemical changes in the medial wall of the brain in chronic migraine. *Brain*. 2018 Feb 1;141(2):377-90. doi: 10.1093/brain/awx331
37. Albrecht DS, Mainero C, Ichijo E, et al. Imaging of neuroinflammation in migraine with aura: a [11C]PBR28 PET/MRI study. *Neurology*. 2019;92:e2038-e2050. doi: 10.1212/WNL.0000000000007371
38. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994 Dec;50(4):1088-101.
39. Катунина ЕА, Залялова ЗА, Похабов ДВ и др. Болезнь Паркинсона. Фокус на ранние стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):95-103. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103 [Katunina EA, Zalyalova ZA, Pokhabov DV, et al. Parkinson's disease. Focus on early stages. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):95-103. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103 (In Russ.)].
40. Antonini A, Tinazzi M, Abbruzzese G, et al. Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. *Eur J Neurol*. 2018 Jul;25(7):917-e69. doi: 10.1111/ene.13624. Epub 2018 Apr 18.

41. Fox SH, Chuang R, Brotchie JM. Serotonin and Parkinson's disease: On movement, mood, and madness. *Mov Disord.* 2009 Jul 15;24(9):1255-66. doi: 10.1002/mds.22473
42. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004 Oct;318(1):121-34. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9. Epub 2004 Aug 24.
43. Mendlin A, Martin FJ, Jacobs BL. Dopaminergic input is required for increases in serotonin output produced by behavioral activation: an in vivo microdialysis study in rat forebrain. *Neuroscience.* 1999;93(3):897-905. doi: 10.1016/s0306-4522(99)00213-4
44. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2005 Dec;9(6):415-22. doi: 10.1007/s11916-005-0021-8
45. Aggarwal M, Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in migraine. *Ann Neurosci.* 2012 Apr;19(2):88-94. doi: 10.5214/ans.0972.7531.12190210
46. Saengjaroenatham C, Supornsilpchai W, Ji-Au W, et al. Serotonin depletion can enhance the cerebrovascular responses induced by cortical spreading depression via the nitric oxide pathway. *Int J Neurosci.* 2015 Feb;125(2):130-9. doi: 10.3109/00207454.2014.908876. Epub 2014 May 19.
47. Dusek P, Jankovic J, Le W. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis.* 2012 Apr;46(1):1-18. doi: 10.1016/j.nbd.2011.12.054. Epub 2012 Jan 12.
48. Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, et al. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia.* 2009 Mar;29(3):351-9. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01723.x. Epub 2008 Nov 19.
49. Chen Z, Zhao H, Chen X, et al. The increased iron deposition of the gray matter over the whole brain in chronic migraine: An exploratory quantitative susceptibility mapping study. *Mol Pain.* 2022 Jan-Dec;18:17448069221074987. doi: 10.1177/17448069221074987
50. Edvinsson L. Role of CGRP in migraine. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;255:121-30. doi: 10.1007/164_2018_201
51. Raffaelli B, Storch E, Overeem LH, et al. Sex Hormones and Calcitonin Gene-Related Peptide in Women With Migraine: A Cross-sectional, Matched Cohort Study. *Neurology.* 2023 Apr 25;100(17):e1825-e1835. doi: 10.1212/WNL.0000000000207114. Epub 2023 Feb 22.
52. Labastida-Ramirez A, Rubio-Beltran E, Villalon CM, MaassenVanDenBrink A. Gender aspects of CGRP in migraine. *Cephalalgia.* 2019 Mar;39(3):435-44. doi: 10.1177/0333102417739584. Epub 2017 Oct 30.
53. Thornton E, Vink R. Substance P and its tachykinin NK1 receptor: a novel neuroprotective target for Parkinson's disease. *Neural Regen Res.* 2015 Sep;10(9):1403-5. doi: 10.4103/1673-5374.165505
54. Gimeno-Ferrer F, Eitner A, Bauer R, et al. From spreading depolarization to epilepsy with neuroinflammation: The role of CGRP in cortex. *Exp Neurol.* 2022 Oct;356:114152. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114152. Epub 2022 Jun 26.
55. Di Angelantonio S, Giniatullin R, Costa V, et al. Modulation of neuronal nicotinic receptor function by the neuropeptides CGRP and substance P on autonomic nerve cells. *Br J Pharmacol.* 2003 Jul;139(6):1061-73. doi: 10.1038/sj.bjp.0705337
56. Svenningsson P, Palhagen S, Mathe AA. Neuropeptide Y and Calcitonin Gene-Related Peptide in Cerebrospinal Fluid in Parkinson's Disease with Comorbid Depression versus Patients with Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry.* 2017 Jun 12;8:102. doi: 10.3389/fpsy.2017.00102
57. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. *Atherosclerosis.* 2009 Jul;205(1):15-22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.016. Epub 2008 Nov 1.
58. Красников АВ, Шведков ВВ, Шабалина АА, Костырева МВ. Диагностика дислипидемии при эпизодической мигрени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(5):17-8. doi: 10.17116/pain2021190325 [Krasnikov AV, Shvedkov VV, Shabalina AA, Kostyeva MV. Diagnostics of dyslipidemia in episodic migraine. *Zhurnal neurologii psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(5):17-8. doi: 10.17116/pain2021190325 (In Russ.)].
59. Hu G, Antikainen R, Jousilahti P, et al. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2008 May 20;70(21):1972-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000312511.62699.a8. Epub 2008 Apr 9.
60. Nam GE, Kim SM, Han K, et al. Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease: a nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2018;15:e1002640. doi: 10.1371/journal.pmed.1002640
61. Chen H, Zhang SM, Hernaan MA, et al. Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* 2003;157:1007-14. doi: 10.1093/aje/kwg073

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

01.03.2025 / 21.05.2025 / 22.05.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сервье». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Servier. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Залялова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

Катунина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-5805-486X>

Похабов Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-3355-6278>