

# СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМИ ГОЛОВНЫМИ БОЛЯМИ

Карпова М.И.<sup>1</sup>, Симбирцев А.С.<sup>2</sup>, Шамуров Ю.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра нервных болезней ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск

<sup>2</sup> ГНЦ РФ НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА, Санкт-Петербург

**Резюме.** У больных первичными головными болями выявлена высокая частота встречаемости сопутствующих соматических заболеваний, большой удельный вес среди которых имеют клинические проявления патологии иммунной системы. Ведущими проявлениями иммунной недостаточности у обследованных пациентов были вторичный иммунодефицит и аллергические заболевания. Достоверные различия в частоте хронических воспалительных и аллергических заболеваний у пациентов с эпизодическими и хроническими первичными головными болями позволяют рассматривать данные состояния как фактор, неблагоприятно влияющий на течение цефалгий. Результаты лабораторного исследования у обследованных больных показали наличие признаков иммунодефицита с изменением соотношения их субпопуляций, нарушением функциональной активности нейтрофилов, снижением уровня IgG, дисбалансом в системе цитокинов.

*Ключевые слова:* первичные головные боли, иммунная система, иммунодефицит, аллергия.

*Karpova M.I., Simbirtsev A.S., Shamurov Yu.S.*

## STATE OF IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH PRIMARY HEADACHES

**Abstract.** High incidence of accompanying somatic diseases has been revealed in patients with primary headache syndromes, while clinical manifestations of immune disorders being quite prevalent among them. The most common immune pathology in the studied patients were secondary immune deficiency and allergic diseases. Significant differences in the rates of chronic inflammatory and allergic diseases in patients with episodic and chronic primary headaches allow of considering these conditions as a factor unfavorably affecting clinical course of cephalalgias. The results of laboratory examinations in the studied patients showed presence of immune deficiency features, with changing ratio of immune subpopulations, altered functional activity of neutrophils, decreased IgG levels, and imbalance in cytokine system. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 6, pp 529-536)

*Keywords:* headaches, immune system, immune deficiency, allergy.

## Введение

**Актуальность проблемы.** Высокая распространенность первичных головных болей (ПГБ) в по-

пуляции, значительное их влияние на качество жизни больных делают диагностику и лечение этих заболеваний актуальной проблемой. К ПГБ относятся мигрень (М), головная боль напряжения (ГБН), кластерная головная боль (КГБ) и «головные боли, не связанные со структурным повреждением» [8]. Эти заболевания являются самостоятельными нозологическими формами.

Последние годы представления о ПГБ претерпели значительные изменения. Если раньше благодаря отсутствию макроскопически опре-

---

### Адрес для переписки:

Карпова Мария Ильинична,  
ГБОУ ВПО ЧелГМА Росздрава  
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.  
Тел.: (351) 232-73-71.  
Факс: (351) 260-77-55.  
E-mail: kmi\_2008@mail.ru

деляемых структурных изменений в мозге ПГБ рассматривались преимущественно как функциональные страдания, требующие адекватной симптоматической терапии, то в настоящее время взгляды исследователей кардинально изменились. Результаты исследований, проведенных в течение последних двух десятилетий, позволяют считать первичные головные боли прогрессирующими заболеваниями. Тот факт, что при хронических цефалгиях выявлены необратимые изменения головного мозга в виде снижения плотности серого вещества (атрофии) ряда корковых и стволовых зон, поднимает проблему изучения данной патологии на новый уровень [3]. При этом особенно важной задачей становится поиск факторов и механизмов хронизации ПГБ.

Концепция тесной взаимосвязи и взаиморегуляции нервной и иммунной систем служит теоретической основой для изучения роли иммунных механизмов в формировании ПГБ. Известно, что многие из медиаторов головной боли, в частности серотонин, субстанция Р, кальцитонин-генсвязанный пептид, обладают иммуностимулирующими эффектами. Доказано, что в развитии цефалгий значимую роль играют стволовые и гипоталамические области мозга, принимающие участие, в свою очередь, и в модуляции иммунного ответа [6, 13]. Секреторные продукты иммунных клеток, обладая нейротропным действием, могут оказывать влияние на процессы, лежащие в основе ПГБ: гипервозбудимость коры, периферическую и центральную сенситизацию, нейrogenное воспаление [5, 6, 26]. Следовательно, существует возможность модификации течения ПГБ под влиянием дисбаланса в иммунной системе. В свою очередь, каскад реакций, реализующий проявления цефалгии, может способствовать развитию иммунных нарушений. Изучение роли иммунных механизмов в патогенезе ПГБ, возможно, откроет новые перспективы лечения больных.

**Целью** настоящего исследования являлось изучение состояния иммунной системы у больных ПГБ, оценка роли выявленных нарушений в патогенезе заболевания.

## Материалы и методы

Обследовано 248 больных первичными головными болями, среди них было 185 женщин и 63 мужчины, медиана возраста составила 29 лет. Диагноз ГБН поставлен 79 больным, М страдали 158

пациентов. КГБ диагностирована у 11 пациентов. Группу контроля составили 89 здоровых лиц.

Критериями включения в исследование были: установленный согласно критериям Международной классификации головной боли [8] диагноз мигрени, головной боли напряжения или кластерной головной боли, обращение на амбулаторный прием к неврологу по поводу головной боли, возраст от 16 до 50 лет, проживание в Челябинске или Челябинской области в течение последних 3 лет, согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: органические неврологические, психические заболевания, хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации, острые инфекции, беременность и лактация, травмы или оперативные вмешательства в течение последних 6 месяцев, использование больными иммуномодуляторов и вакцин в течение последних 6 месяцев, участие в других исследованиях.

Клиническая оценка состояния иммунной системы была основана на выявлении признаков расстройств, которые могут быть отнесены к заболеваниям иммунной системы. Последние включают в себя четыре группы патологических состояний: иммунодефициты, аутоиммунные, аллергические и лимфопролиферативные заболевания [12].

Иммунологическое обследование выполнялось в лабораториях НИИ иммунологии ЧелГМА. В периферической крови определяли общее количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу. Содержание субпопуляций лимфоцитов оценивали по методике иммунофенотипирования в модификации С.В. Сибиряк с соавт., 1997 [10]. Для изучения функциональной активности нейтрофилов и моноцитов определяли лизосомальную активность, фагоцитарную функцию на модели поглощения частиц полистирольного латекса, кислородзависимый метаболизм с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Кроме того, изучали содержание иммуноглобулинов классов А, М, G, компонентов комплемента, циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. Концентрацию цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-10, RAIL) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем, произведенных ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург) по методикам, описанным Кетлинским С.А., Калининой Н.М., 1998 [5].

Полученные результаты исследований обрабатывались с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ «Statistica for Windows» и SPSS-12. Данные обрабатывали методами вариационной статистики. Учитывая то, что биологические показатели часто имеют распределение отличное от нормального, для характеристики выборки использовались медиана, 5 и 95 процентиля. О достоверности различий показателей между группами судили по непараметрическим критериям Манна–Уитни. Для описания качественных признаков ис-

пользовался критерий  $\chi^2$ , односторонний вариант точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Сопутствующие соматические заболевания были диагностированы у 45 (57%) больных ГБН, у 107 (67,7%) пациентов с М, у 9 (81,8%) больных КГБ. Необходимо отметить, что приведенная частота соматических расстройств характерна именно для пациентов, обратившихся

**ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ МИГРЕНИ**

Показатели	Группы больных		Здоровые, n = 90
	М, эпизодическое течение, n = 96	М, хроническое течение, n = 62	
CD3 <sup>+</sup> , %	39; 18; 62 P1 = 0,02	35; 18; 62 P1 = 0,003	42,2; 22; 63
CD4 <sup>+</sup> , %	29; 13; 52	25; 14; 44 P1 = 0,002	32,68; 18; 48
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,38; 0,69; 2,1	1,2; 0,58; 2,0 P1 = 0,01	1,42; 0,85; 2,29
CD16 <sup>+</sup> , %	16; 7; 34	15; 8; 22 P1 = 0,014	18; 6; 32
Функциональный резерв нейтрофилов, усл. ед.	1,54; 0,48; 3,92	1,11; 0,52; 3,19 P1 = 0,005 P2=0,018	1,37; 0,76; 3,41

**Примечание.** В таблицах 1 и 2 указаны последовательно медиана, 5-й и 95 процентиля. Использован критерий Манна–Уитни (MW). P1 – достоверность различий с показателями в группе здоровых, P2 – достоверность различий с показателями в группе больных с эпизодическим течением мигрени.

**ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ МИГРЕНИ**

Уровень цитокинов, пг/мл	Группы больных		Здоровые, n = 13
	М, эпизодическое течение, n = 36	М, хроническое течение, n = 34	
IL-1 $\alpha$	406,6; 61,5; 1213,5 P1 = 0,004 n = 38	307,4; 49,8; 1104,42 P1 = 0,038 n = 33	118,7; 18,7; 593,1
IL-1 $\beta$	104,8; 5,9; 247,5 n = 13	139,4; 18,4; 349,87 n = 20	106,9; 1,9; 192,1
RAIL	57,3; 16,1; 121,8 n = 36	68,0; 14,1; 434,5 n = 35	28,2; 6,6; 131,8
IL-4	1,27; 0,54; 11,4 P1 = 0,004 n = 12	1,16; 0,58; 2,01 P1 < 0,001 n = 18	0,67; 0,36; 1,16
TNF $\alpha$	2,5; 1,2; 3,59 P1 < 0,001 n = 36	2,74; 1,43; 4,0 P1 < 0,001 n = 34	1,49; 0,77; 2,68

к неврологу по причине головной боли. Вероятно, что больные первичными головными болями, не обращающиеся к врачу, либо курируемые другими специалистами по поводу соматических расстройств, могут иметь иную частоту сопутствующих заболеваний. При анализе структуры выявленной соматической патологии отмечен высокий удельный вес заболеваний, которые могут рассматриваться как клинические маркеры иммунных дисфункций. У обследованных больных были выделены два ведущих клинических синдрома иммунных расстройств: синдром вторичного иммунодефицита (спонтанная форма) и аллергический.

Синдром вторичного иммунодефицита диагностирован у 35 (44,3%) больных ГБН, у 79 (50%) пациентов с М, у 7 (63,6%) больных КГБ. Основными проявлениями вторичного иммунодефицита служат нарушения противоинфекционной резистентности, среди которых у обследованных больных преобладали частые респираторные инфекции, хронические воспалительные заболевания ЛОР органов, хронический гастрит, хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы. У большинства пациентов с вторичным иммунодефицитом (66,1%) было зарегистрировано два и более признака инфекционного синдрома. Структура сопутствующих заболеваний была сходной у больных с М и ГБН. В группе пациентов с КГБ структура патологии была иной, не встречались хронические инфекции мочевыводящей системы, но чаще выявлялись хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов. Возможно, это было связано со значительным отличием этой группы по возрастному и половому составу (преобладание мужчин, более старший возраст).

Аллергический синдром диагностирован у 23 (29,1%) больных ГБН, у 67 (42,4%) пациентов с М, у 4 (36,4%) больных КГБ. Аллергические заболевания в большинстве случаев сочетались с проявлениями вторичного иммунодефицита, только 9 пациентов имели алергопатологию в изолированном варианте. Среди аллергических заболеваний чаще всего встречались аллергическая крапивница, аллергический контактный дерматит и аллергический ринит. Для обследованных пациентов была характерна высокая частота случаев токсико-аллергических реакций на прием лекарственных препаратов. Эта особенность, возможно, связана с тем, что больные первичными головными болями имеют опыт применения многочисленных лекарствен-

ных препаратов и сенсибилизацию к некоторым из них.

Сравнение времени дебюта первичной головной боли и клинических проявлений иммунопатологии показало, что наиболее часто отмечалось развитие соматического иммунозависимого заболевания прежде, чем дебютировала ПГБ. Такие взаимоотношения отмечены у 50 (41,3%) больных. В 25 (20,7%) случаев манифестация цефалгии опережала развитие соматических заболеваний. Приблизительно одновременное возникновение головной боли и иммунопатологии зарегистрировано у 26 (21,5%) пациентов. В остальных 20 (16,5%) случаях ни при анкетировании, ни при анализе медицинской документации не было возможно точно установить время возникновения соматических расстройств. Эти затруднения преимущественно наблюдались у пациентов более старшего возраста, страдавших хроническими головными болями, и были связаны с длительным анамнезом заболевания, потерей медицинской документации.

Еще одной задачей исследования являлось определение частоты развития и структуры клинических проявлений иммунных расстройств в зависимости от тяжести течения первичной головной боли. Известно, что именно хронические формы цефалгий наиболее резко снижают качество жизни пациентов, сопровождаются затруднениями в диагностике и лечении. Обследованные больные были разделены на группы в зависимости от количества болевых дней в месяц, хроническое течение заболевания диагностировалось при наличии головной боли 15 и более в месяц на протяжении 3 и более месяцев. Остальные случаи были квалифицированы как эпизодические цефалгии [8]. Из 79 больных ГБН хроническое течение имели 49 пациентов, эпизодическое – 30 человек. Среди 158 пациентов, страдающих М, в 62 случаях заболевание носило характер трансформированной мигрени (ТМ) с хроническим характером цефалгии. У остальных 96 больных М, число болевых дней было менее 15 в месяц, эта группа обозначена как эпизодическая мигрень. Больные с КГБ в лабораторный анализ не включались ввиду малочисленности группы. При сравнении групп больных с эпизодическими и хроническими формами головных болей выявлено, что среди пациентов с хроническими головными болями достоверно больше лиц с сопутствующими соматическими заболеваниями, с хроническими и рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями

ми, с аллергической патологией. Эта закономерность была характерна как для больных ГБН, так и для пациентов с М.

Оценивая результаты лабораторного исследования, можно выделить ряд особенностей иммунного статуса в группах пациентов с различными нозологическими формами и различным течением первичных головных болей. У пациентов с эпизодической ГБН не выявлено отклонений лабораторных показателей состояния иммунной системы от соответствующих значений в группе здоровых лиц. Иммунный статус больных с хроническим течением ГБН характеризовался снижением относительного количества  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD11b^+$ ,  $CD16^+$  клеток, повышением активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте с уменьшением функционального резерва нейтрофилов, снижением лизосомальной активности нейтрофилов, увеличением уровня ЦИК, высоким содержанием провоспалительных цитокинов –  $IL-1$  и  $TNF\alpha$ . Достоверные различия между группами больных с различным течением ГБН выявлены в отношении активности нейтрофилов в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте, функционального резерва нейтрофилов, лизосомальной активности нейтрофилов, концентрации  $IL-1$  и  $TNF\alpha$ .

У больных с эпизодическим течением М обнаружено снижение относительного количества  $CD3^+$ ,  $CD11b^+$  лимфоцитов, повышение активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте со снижением функционального резерва нейтрофилов, уменьшение лизосомальной активности нейтрофилов, снижение концентрации  $IgG$ , повышение уровня  $IL-1$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IL-4$ . Помимо данных изменений при хроническом течении М выявлено уменьшение количества (%)  $CD4^+$ ,  $CD16^+$  лимфоцитов, соотношения  $CD4^+/CD8^+$  в сравнении с показателями в контрольной группе. Статистически значимых различий между группами пациентов с эпизодическим и хроническим течением М не было обнаружено.

В целом изменения лабораторных показателей в группах больных М и ГБН были односторонними, их выраженность оказалась более значительной у пациентов с хроническими формами заболевания. Особенно ярко различия между показателями выявлялись у больных хронической и эпизодической ГБН.

С целью более подробной характеристики состояния иммунной системы у пациентов с ПГБ были выделены группы больных с М и ГБН в зависимости от наличия или отсутствия клинических признаков иммунодефици-

та. У больных с сочетанием ПГБ и заболеваний иммунной системы зафиксированы снижение относительного количества  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD11b^+$ ,  $CD16^+$ , уменьшение соотношения  $CD4^+/CD8^+$ , снижение фагоцитарной и повышение НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов в спонтанном тесте, падение лизосомной активности нейтрофилов. Было выявлено уменьшение уровня  $IgG$ , увеличение содержания ЦИК, повышение концентрации  $IL-1\alpha$ ,  $TNF\alpha$  и  $IL-4$ . У больных ПГБ без клинических проявлений иммунных нарушений отклонения лабораторных показателей от значений в группе здоровых были не столь существенны. В частности, у больных М отмечены повышение НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов в спонтанном тесте, дискомплементемия, повышение концентрации  $TNF\alpha$ .

## Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало, что для больных первичными головными болями характерна высокая распространенность сопутствующих соматических расстройств, в структуре которых преобладают хронические, рецидивирующие инфекционно-воспалительные и аллергические заболевания.

При оценке полученных данных о распространенности иммунопатологии среди больных ПГБ возникает необходимость сравнения с аналогичными показателями в популяции региона. Так, частота встречаемости лиц с клиническими проявлениями иммунной недостаточности среди сельских жителей Южного Урала составила 5,9 % [11]. Среди персонала Красногорского филиала ООО «Уралтрансгаз» по результатам медицинских осмотров клинические проявления иммунопатологии диагностированы у 447,2 на 1000 человек [2]. По данным Н.Н. Абрамовой, при проведении медицинских осмотров студентов инфекционный синдром выявлялся у 12,1 % обследованных [1]. Данное исследование затронуло группу населения, наиболее сходную с обследованными больными ПГБ, были использованы идентичные методологические подходы, работа была выполнена в той же лаборатории. На основании сопоставления можно сделать вывод о том, что частота встречаемости клинических проявлений иммунопатологии у больных эпизодической головной болью напряжения существенно не отличается от таковой в популяции. В то же время у больных хронической ГБН и М этот показатель был существенно выше.

Полученные нами результаты существенно дополняют имеющиеся сведения об особенностях иммуноопосредованной патологии у больных ПГБ, согласуясь с большинством публикаций по данной проблеме. В частности, имеются указания на то, что у больных мигренью повышена восприимчивость к инфекциям, а успешное лечение воспалительных заболеваний облегчает течение цефалгии [9]. Показано, что локальные воспалительные процессы в ротовой полости могут ухудшать течение мигрени и головной боли напряжения [18]. Обсуждается роль очагов хронической инфекции в верхних отделах дыхательных путей и хронических заболеваний полости носа в развитии сенситизации сенсорных афферентов тройничного нерва [3, 27]. Имеются данные об ассоциации геликобактерной инфекции и М [28].

В.Е. Казмирчуком и Д.В. Мальцевым (2009) у 91,6 % больных тяжелой М без ауры при исследовании слюны верифицирована реактивированная герпетическая инфекция верхних дыхательных путей. При этом у 84 % обследованных больных герпетические инфекции проявлялись клинически в виде очагов воспаления верхних дыхательных путей, которые характеризовались продолжительным анамнезом, частыми и затяжными обострениями [3].

Эпидемиологические исследования показывают, что существует взаимосвязь между опосредованными тучными клетками заболеваниями, такими как бронхиальная астма и аллергия, и М. Частота случаев аллергии и астмы больше у людей, страдающих М, чем у лиц без М [14, 16, 20]. И.Б. Куцемелов (2005) при популяционном исследовании и обсервационном обследовании в неврологическом отделении показал, что М без ауры достоверно чаще, чем в среднем в популяции, сочеталась с аллергией и холециститом, признавая эти заболевания коморбидными мигрени [7].

Известно, что существующий в организме стойкий иммунологический дисбаланс способствует хронизации соматических и неврологических заболеваний. Достоверные различия в частоте хронических воспалительных и аллергических заболеваний у пациентов с эпизодическими и хроническими ПГБ позволяют рассматривать данные состояния как фактор, неблагоприятно влияющий на течение цефалгий. Важно, что современные достижения иммунофармакологии превращают заболевания иммунной системы в потенциально курабельные

расстройства и открывают новые подходы к лечению ПГБ.

Результаты лабораторного исследования показали наличие признаков иммунодефицита с изменением соотношения субпопуляций лимфоцитов, нарушением функциональной активности нейтрофилов, снижением уровня IgG, дисбалансом в системе цитокинов. Более выраженные сдвиги показателей у пациентов с хроническим течением М и ГБН во многом определялись преобладанием среди пациентов этих групп лиц с клиническими признаками патологии иммунной системы по сравнению с группами больных эпизодическими головными болями.

Анализ публикаций, касающихся изучения состояния иммунной системы у больных ПГБ, свидетельствует о том, что наибольший интерес авторов прикован к исследованию цитокинового статуса. В настоящее время цитокины рассматриваются в качестве иницирующих и патогенетических факторов различных вариантов головной боли. Они могут участвовать в развитии нейрогенного воспаления, стимулировать синтез простагландинов и лейкотриенов, продукцию NO моноцитами, тромбоцитарную активацию, регулировать высвобождение вазоактивных веществ, провоцировать сенситизацию ноцицептивных нейронов [15, 17, 24, 25].

У обследованных больных определялись отклонения в содержании цитокинов периферической крови. В определенной мере эти изменения можно расценить как один из лабораторных маркеров иммунодефицитного состояния и/или аллергического заболевания. Однако выявление цитокинового дисбаланса у больных ПГБ, не имеющих клинических признаков иммунных расстройств, позволяет предположить, что у ряда пациентов имеется доклиническая стадия иммунопатологии, либо цитокины выступают в качестве самостоятельных патогенетических факторов цефалгий. Как причина цитокинового дисбаланса рассматриваются генетические особенности [23], лекарственный абюзус [22], стресс и депрессия [19].

Таким образом, проведенное исследование позволило оценить частоту развития и особенности нарушений в иммунной системе у больных ПГБ. Наличие более выраженных иммунных расстройств у пациентов с хроническим течением М и ГБН, чем в группе пациентов с эпизодическим течением данных заболеваний, может свидетельствовать об участии иммунных механизмов в хронизации ПГБ. Выделение сопутствующих

хронических воспалительных и аллергических заболеваний как фактора неблагоприятного течения цефалгий представляется чрезвычайно важным, т.к. диагностика и лечение этих состояний может повысить эффективность помощи больным ПГБ.

## Список литературы

1. Абрамова Н.Н. Влияние бестима и бета-лейкина на эффективность вакцинации против вирусного гепатита В: Дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2005. — 147 с.
2. Бастрон А.С. Особенности формирования патологии иммунной системы и оптимизация иммунологической помощи населению Челябинской и Тюменской областей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Челябинск. — 2006. — 46 с.
3. Казмирчук В.Е, Мальцев Д.В. Исследование иммунного статуса у больных с тяжелой мигренью без ауры: иммунозависимая форма мигрени // Аллергология и иммунология. — 2009. — Т. 10, № 3. — С. 333-339.
4. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 156 с.
5. Корнева Е.А., Григорьев В.А., Столяров И.Д. Электрофизиологические феномены головного мозга при иммунных реакциях. — Л.: Наука, 1989. — 148 с.
6. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии. — 2003. — 438 с.
7. Куцемелов И.Б. Клинико-эпидемиологический анализ первичных головных болей взрослого городского населения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2005. — 25 с.
8. Международная классификация головной боли, 2-ое издание. Разработана классификационным комитетом Международного общества головной боли / пер. с англ. В.В.Осиповой, Т.Г. Вознесенской. Международное общество головной боли. — 2003. — 326 с.
9. Пузин М.Н. Нейростоматологические заболевания — М.: Медицина, 1997. — 368 с.
10. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Курчатова Н.Н. Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике: Краткое методическое руководство. — Уфа, 1997. — 24 с.
11. Хаитов, Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. — М.: изд-во ВНИРО, 1995. — 219 с.
12. Хаитов Р.М. Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 352 с.
13. Bartsch T., Goadsby P.J. Anatomy and physiology of pain referral in primary and cervicogenic headache disorders // *Headache Curr.* — 2005. — Vol. 2, N 42. — P. 48.
14. Bigal M.E., Lipton R.B. Modifiable risk factors for migraine progression // *Headache.* — 2006. — Vol. 46, N 9. — P. 1334-1343.
15. Bruno P.P., Carpino F., Carpino G., Zicari A. An overview on immune system and migraine // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2007. — N 11. — P. 245-248.
16. Fanciullacci M., De Cesaris F. Preventing chronicity of migraine // *J. Headache Pain.* — 2005. — Vol. 6, N 4, — P. 331-333.
17. Fidan I., Yüksel S., Ymir T., Irke C., Aksakal F.N. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine // *J. Neuroimmunol.* — 2006. — Vol. 171, № 1-2. — P. 184-188.
18. Friedman M. H. Local Inflammation as a Mediator of Migraine and Tension-Type Headache // *Headache.* — 2004. — N 44. — P. 767-771.
19. Leonard B. HPA and immune axes in stress: involvement of the serotonergic system // *Neuroimmunomodulation.* — 2006. — N 13. — P. 268-276.
20. Low N.C., Merikangas K.R. The comorbidity of migraine // *CNS Spectr.* — 2003. — N 8. — P. 437-444.
21. May A, Gaser C. Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain // *Curr. Opin. Neurol.* — 2006. — N 19. — P. 407-11.
22. Meng I.D., Cao L. From migraine to chronic daily headache: the biological basis of headache transformation // *Headache.* — 2007. — Vol. 47, N 8. — P. 1251-1258.
23. Montagna P. The primary headaches: genetics, epigenetics and a behavioural genetic model // *J. Headache Pain.* — 2008. — N 9. — P. 57-69.
24. Perini F., D'Andrea G., Galloni E., Pigntelli F, Billo G., Alba S., Bussone G., Toso V. Plasma cytokine

levels in migraineurs and controls // Headache. – 2005. – N 45. – P. 926-931.

25. Sarchielli P., Alberti A., Baldi A., Coppola F., Rossi C., Pierguidi L., Floridi A., Calabresi P. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally // Headache. – 2006. – N 46. – P. 200-207.

26. Sorkin L.S., Xiao W.H., Wagner R., Myers R.R. Tumour necrosis factor- $\alpha$  induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres // Neuroscience. – 1997. – N 81. – P. 255-262.

27. Stjarne P., Lundblad L., Lundberg J.M., Anggard A. Capsaicin and nicotine-sensitive afferent neurons and nasal secretion in healthy human volunteers and in patients with vasomotor rhinitis // Br. J. Pharmacol. – 1989. – N 96. – P. 693-701.

28. Tunca A., Ardlu Y., Kargılı A., Adam B. Migraine, Helicobacter pylori, and Oxidative Stress // Helicobacter. – 2007. – N 12. – P. 59-62.

*поступила в редакцию 30.09.2010*

*отправлена на доработку 02.10.2010*

*принята к печати 04.10.2010*