UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS

НЕЙРОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА МИГРЕНИ: РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И КИШЕЧНОГО ДИСБИОЗА

***Шоназарова Дурдона Явмитдиновна*[1]** *соискатель кафедры неврологии и медицинской психологии Ташкентского государственного медицинского университета, Ташкент, Узбекистан.*

***Азизова Раъно Баходировна*[2]** *д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской психологии Ташкентского государственного медицинского университета.Ташкент. Узбекистан.*

Аннотация. Мигрень - это сложное неврологическое расстройство, характеризующееся повторяющимися односторонними пульсирующими головными болями умеренной или высокой интенсивности, усиливающимися при физической активности и сопровождающимися тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией. Глобальная распространённость мигрени составляет около 14,7%, и она входит в число ведущих причин инвалидности во всём мире, особенно среди лиц моложе 50 лет. У женщин заболевание встречается в 3–4 раза чаще и протекает тяжелее, нередко с резистентностью к терапии. Около 3% пациентов с эпизодической мигренью ежегодно переходят в хроническую форму.Установлено, что кишечный дисбиоз через ось «кишечник–мозг» способствует высвобождению провоспалительных цитокинов (например, TNF-α) и нейропептидов, усиливающих нейрогенное воспаление и активирующих тригеминоваскулярную систему, что приводит к возникновению мигренозных приступов. Нарушение метаболизма глюкозы и развитие инсулинорезистентности головного мозга вызывают энергетический дефицит в нейронах и метаболический дисбаланс, способствуя запуску приступов и их хронизации.Развитие и хронизация мигрени тесно связаны с метаболическими нарушениями и изменениями кишечной микробиоты. Изучение взаимосвязи между инсулинорезистентностью и кишечным дисбиозом открывает новые перспективы для разработки таргетных терапевтических подходов.

Ключевые слова:Мигрень, хроническая мигрень, инсулинорезистентность, кишечный дисбиоз, ось «кишечник–мозг», нейровоспаление, метаболизм глюкозы, кортикальная распространяющаяся депрессия.

Annotatsiya. Migren - bu qaytalanuvchi, odatda bir tomonlama pulsatsiyalovchi bosh og‘rig‘i bilan kechadigan murakkab nevrologik kasallik bo‘lib, ko‘ngil aynishi, qusish, yorug‘lik va tovushga sezuvchanlik bilan namoyon bo‘ladi. Uning global tarqalishi 14,7% ni tashkil etadi va u 50 yoshgacha bo‘lgan shaxslarda nogironlikning yetakchi sabablaridan biri hisoblanadi. Ayollarda erkaklarga nisbatan 3–4 baravar ko‘proq uchraydi. Epizodik migren bilan og‘rigan bemorlarning taxminan 3% ida har yili surunkali shakl rivojlanadi. Ichak disbiozi “ichak–miya o‘qi” orqali yallig‘lanishga olib keluvchi sitokinlar (masalan, TNF-α) va neyropeptidlar ajralishini kuchaytiradi, bu esa neyrogen yallig‘lanishni faollashtirib, trigeminovaskulyar tizimni ishga tushiradi. Shu bilan birga, glyukoza metabolizmining buzilishi va miya insulinrezistentligi neyronlarda energiya tanqisligini yuzaga keltirib, migren xurujlarini qo‘zg‘atadi va ularning surunkalashishiga olib

keladi.Migren rivojlanishi va surunkalashishi metabolik va mikrobiota bilan bog‘liq mexanizmlar bilan chambarchas bog‘liq. Insulinrezistentlik va ichak disbiozi o‘rtasidagi o‘zaro ta’sirni chuqur o‘rganish yangi davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun muhim ahamiyatga ega.

Kalit so‘zlar: Migren, surunkali migren, insulinrezistentlik, ichak disbiozi, ichak–miya o‘qi, neyroinflammasiya, glyukoza metabolizmi, kortikal tarqaluvchi depressiya.

Annotation. Migraine is a complex neurological disorder characterized by recurrent unilateral pulsating headaches of moderate to severe intensity, often aggravated by physical activity and accompanied by nausea, vomiting, photophobia, and phonophobia. With a global prevalence of 14.7%, migraine is recognized as one of the leading causes of disability worldwide, particularly among individuals under 50 years of age. Women are affected 3–4 times more frequently than men, with more severe and treatment-resistant attacks. Approximately 3% of patients with episodic migraine annually progress to chronic migraine. Gut dysbiosis contributes to migraine pathogenesis through activation of the gut–brain axis, promoting the release of pro-inflammatory cytokines (e.g., TNF-α) and neuropeptides, which enhance neurogenic inflammation and activate the trigeminovascular system. Concurrently, disturbances in glucose metabolism and brain insulin resistance lead to neuronal energy deficiency and metabolic imbalance, acting as triggers for migraine attacks and facilitating their chronification. Migraine development and chronification are closely associated with both metabolic and microbiota-related mechanisms. Understanding the interplay between insulin resistance and gut dysbiosis may provide new perspectives for targeted therapeutic strategies.

Keywords: Migraine, chronic migraine, insulin resistance, gut dysbiosis, gut–brain axis, neuroinflammation, glucose metabolism, cortical spreading depression.

Введение. Мигрень - это сложное неврологическое расстройство, которое вызывает особый тип головной боли, характеризующийся односторонней пульсирующей болью умеренной или сильной интенсивности, которая обычно усиливается при физической активности и сопровождается другими симптомами, такими как тошнота, рвота и фотофонофобия.При оценочной глобальной распространенности 14,7%, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила мигрень в десятку основных причин инвалидности во всем мире; она занимает первое место, если рассматривать людей моложе 50 лет.Женщины страдают в 3–4 раза чаще мужчин, и их приступы носят более инвалидизирующий и резистентный (устойчивый) к лекарствам характер, что, как следствие, вызывает значительное социально-экономическое бремя. Около 3% пациентов, страдающих эпизодической мигренью, ежегодно переходят к более сложной клинической картине хронической мигрени. При последнем состоянии пациенты страдают от мигрени примерно 15 или более дней в месяц в течение последних трех месяцев.

Мигрень остаётся одной из наиболее значимых неврологических проблем в мире.По данным исследования, с 1990 по 2021 год глобальная распространённость мигрени выросла с 732,56 млн до 1,16 млрд случаев, то есть на 58,15%, число новых случаев увеличилось с 63,50 млн до 90,18 млн, а показатель “потерянные годы здоровой жизни” DALYs возрос с 27,41 млн до 43,38 млн, что соответствует росту на 58,27%.При этом женщины сохраняют более высокую абсолютную нагрузку по заболеваемости и распространённости мигрени, однако у мужчин темпы роста этих показателей были в 4-5 раз выше. Наиболее быстрый рост распространённости и DALYs отмечен у подростков младше 20 лет, а прогнозы указывают на дальнейшее увеличение бремени мигрени до 2050 года, особенно среди мужчин и подростков.На региональном уровне наибольшие стандартизированные по возрасту показатели DALYs наблюдались в странах с высоким SDI, тогда как наиболее выраженный рост бремени был зафиксирован в Восточной Азии и Латинской Америке[1]. Важную роль в возникновении мигрени играет кишечный дисбиоз. Исследования показывают, что кишечник способен модулировать деятельность центральной нервной системы (ЦНС) через ось «кишечник-мозг», а дисбиоз может влиять на течение неврологических патологий[2]. В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о том, что мигрень может быть

связана с нарушением метаболизма глюкозы в головном мозге. Ряд исследований выявил митохондриальную дисфункцию, снижение утилизации глюкозы и уменьшение объёма серого вещества в определённых зонах мозга у пациентов с мигренью. Кроме того, периферическая инсулинорезистентность, подтверждённая в ряде работ, может распространяться на центральную нервную систему, приводя к развитию инсулинорезистентности головного мозга. Данное состояние сопровождается снижением экспрессии инсулиновых рецепторов в астроцитах и нейронах, что ведёт к уменьшению захвата глюкозы и синтеза гликогена, особенно в условиях повышенной метаболической нагрузки[3]. Целью данного обзора является изучение и систематизация современных клинических и экспериментальных данных о роли инсулинорезистентности и кишечного дисбиоза в патогенезе мигрени, а также оценка их вклада в формирование метаболического и нейровоспалительного дисбаланса.

Цель:проанализировать и обобщить современные данные о патогенетических механизмах, связывающих мигрень с инсулинорезистентностью и кишечным дисбиозом.

Методы: проведён нарративный обзор современной литературы, посвящённой оси «кишечник–мозг», нейровоспалительным процессам и метаболическим нарушениям, включая расстройства обмена глюкозы и центральную инсулинорезистентность.

Физиологический состав микробиоты кишечника. Микробиота - это широкое сообщество бактерий, вирусов, грибков и других микроорганизмов, а микробиом — совокупность их генетического материала[4]. Кишечная микробиота является динамичной системой, на которую влияют образ жизни, диета и окружающая среда. Около 90% микробиоты взрослого человека составляют два типа бактерий: Bacteroidetes и Firmicutes. Разнообразие видов (альфа-разнообразие) напрямую связано со здоровьем хозяина; его снижение характерно для многих хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). На состав микробиоты влияют возраст, тип рождения (естественные роды или кесарево сечение), тип вскармливания в младенчестве, использование антибиотиков и уровень физической активности.

Мигрень и кишечный дисбиоз.В последние десятилетия многочисленные исследования подтверждают активное участие кишечной микробиоты в деятельности центральной нервной системы (ЦНС). Взаимодействие между этими системами осуществляется через так называемую ось «кишечник–мозг». ЦНС способна влиять на среду кишечника, регулируя его моторику, экскреторные функции и состояние иммунной системы. В свою очередь, изменения в составе микробиоты могут оказывать обратное влияние на различные функции мозга[5-7].Механизмы связи между мозгом и кишечником включают несколько основных путей:Иммунная система;Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК);Вегетативная нервная система (в частности, блуждающий нерв);Метаболизм триптофана (предшественника серотонина);Нейромедиаторы и желудочные пептиды, высвобождение которых регулируется микробиотой;Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГН-ось).Кишечник часто называют «вторым мозгом», поскольку он самостоятельно вырабатывает такие нейромедиаторы, как серотонин и гистамин. Установлено, что низкий уровень церебрального серотонина тесно связан с патогенезом мигрени. Кроме того, у пациентов с мигренью наблюдаются повышенные концентрации гистамина как во время приступов, так и в межприступный период.

Клинические проявления и патогенез:Гастроинтестинальные симптомы: Пациенты с частыми приступами мигрени нередко страдают от сопутствующих нарушений со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота, рефлюкс, диарея и запор.Роль воспаления: Кишечный дисбиоз способствует избыточной выработке воспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли — TNF-α), которые модулируют активность ГГН-оси и блуждающего нерва. Повышение уровня TNF-α в моделях на животных напрямую коррелирует с возникновением мигренеподобной боли.Связь с хроническими заболеваниями: Дисбиоз выступает связующим звеном между мигренью и основными

UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS

хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), такими как ожирение, диабет и артериальная гипертензия (Рис1).



Рисунок 1. Связь мигрени и микрофлоры кишечника

Церебральный энергетический дефицит и «нейроэнергетическая» гипотеза. Головной мозг человека характеризуется крайне высокими метаболическими потребностями, потребляя около 20% общего кислорода и 25% глюкозы организма для поддержания синаптической передачи и клеточного выживания (Bélanger et al., 2011). Согласно «нейроэнергетической» гипотезе, приступ мигрени следует рассматривать не как первичную патологию, а как адаптивную защитную реакцию на возникший метаболический диссонанс — несоответствие между ограниченными энергетическими резервами и повышенными затратами нейронов.Хотя мозг способен переключаться на альтернативные субстраты, такие как лактат и кетоновые тела (Magistretti and Allaman, 2015), в условиях современной диеты, перенасыщенной углеводами, этот механизм часто оказывается неэффективным[8].Дефицит митохондриального окислительного фосфорилирования и снижение уровня магния в плазме создают условия для аномальной нейрональной возбудимости, что делает мозг мигреника крайне уязвимым к любым колебаниям уровня субстратов.

Патофизиологическое значение постпрандиальной (реактивной) гипогликемии. Клинические данные подтверждают, что гипогликемия является одним из наиболее значимых провокаторов мигренозных атак. У пациентов с нарушенной чувствительностью к инсулину после приема высокоуглеводной пищи развивается реактивная гипогликемия,

UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS

характеризующаяся резким падением уровня глюкозы в плазме ниже 3,3 ммоль/л.Статистический анализ показывает, что у 76% пациентов, отмечающих голод как триггер, при проведении расширенного 5-часового теста толерантности к глюкозе (OGTT) подтверждается реактивная гипогликемия (Dexter et al., 1978).Симптомокомплекс нейрогликопении- спутанность сознания, раздражительность, головокружение и тремор - практически полностью идентичен продромальным признакам мигрени, что указывает на общность их метаболической природы[9, 10]. Однако стоит отметить, что стандартный 2-часовой тест часто не позволяет выявить данную патологию, что ограничивает диагностическую ценность многих ранних исследований.

Центральная инсулинорезистентность: молекулярные механизмы.Инсулиновые рецепторы (IR) широко представлены в ЦНС, однако их функции в нейронах и астроцитах специфичны. Метаболические эффекты реализуются преимущественно через изоформу IR-B (Spencer et al., 2018). Хроническая периферическая гиперинсулинемия приводит к подавлению (downregulation) рецепторов IR-B, что вызывает состояние центральной инсулинорезистентности[11].Особое значение имеет транспортер GLUT4, локализованный в областях, ответственных за когнитивные функции и обработку боли (гиппокамп, кора). В условиях высокого метаболического спроса инсулин должен стимулировать транслокацию GLUT4 в мембрану через сигнальный путь PI3K/AKT[11, 12]. При инсулинорезистентности этот процесс блокируется, что лишает нейроны необходимого притока энергии именно в моменты нагрузки, провоцируя «нейрональный стресс».



Рисунок 2. Нейроэнергетическая модель развития мигрени

UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS

Морфометрические изменения и порочный круг нейровоспаления.Хронизация мигрени коррелирует с уменьшением объема серого вещества в островковой доле, префронтальной коре и гиппокампе[13]. Эти анатомические изменения являются следствием длительного дефицита энергии и хронического нейровоспаления (Valfrè et al., 2008).Провоспалительные цитокины, такие как TNF-α и IL-6, способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и напрямую ингибировать активность инсулиновых рецепторов, снижая экспрессию GLUT4. Таким образом, формируется «порочный круг»: воспаление усиливает инсулинорезистентность, которая, в свою очередь, усугубляет энергетический дефицит, поддерживая тригеминальную сенситизацию и способствуя атрофии нейрональных структур (Рис2,3) .

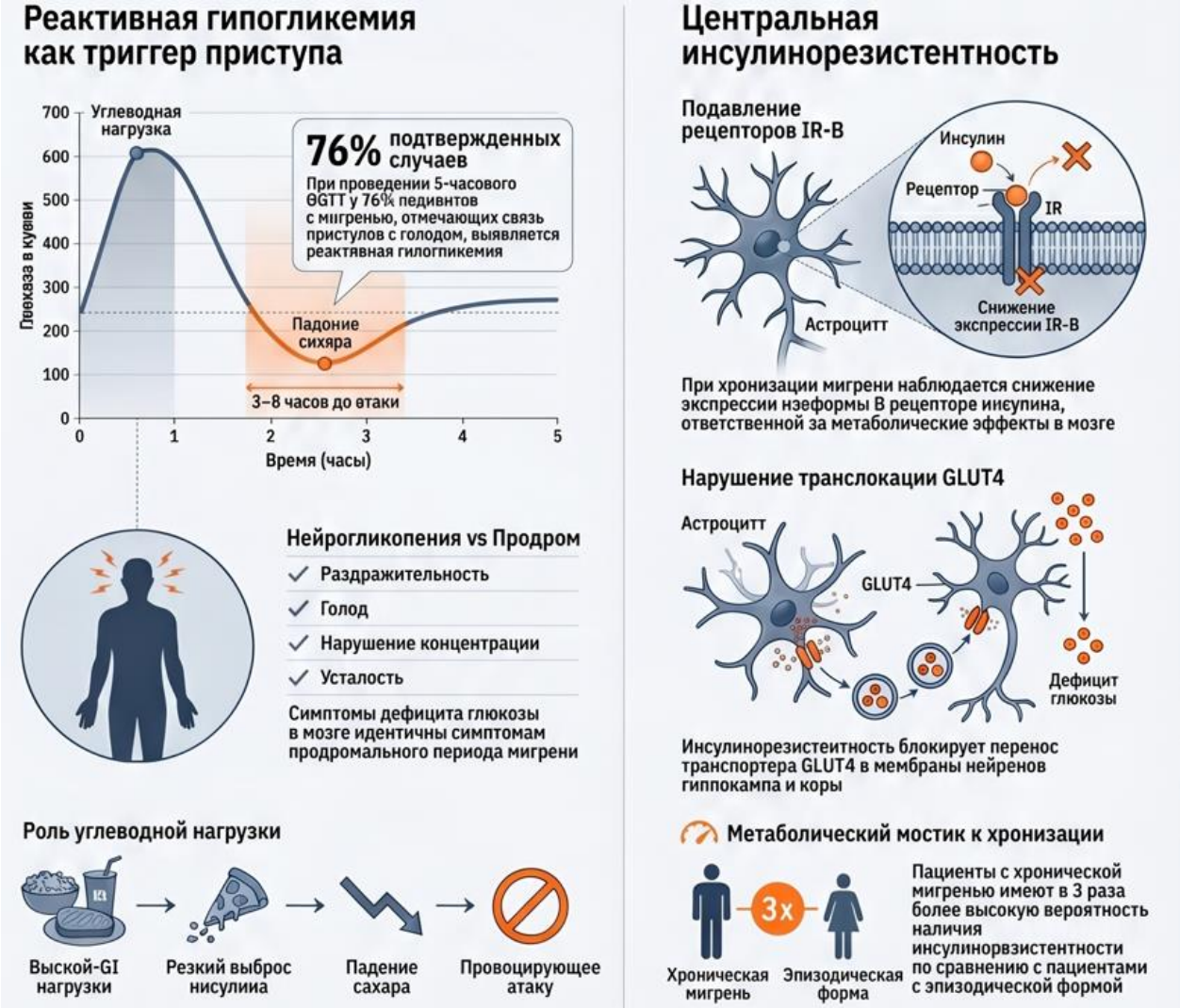


Рисунок 3. Метаболические основы патогенеза мигрени

Несмотря на убедительность «нейроэнергетической» гипотезы, вопрос о причинно-следственной связи остается открытым. Некоторые авторы (Gross et al., 2019) высказывают предположение, что инсулинорезистентность может быть вторичной адаптивной реакцией организма, направленной на повышение доступности глюкозы для мозга, а не первичным патологическим фактором.Кроме того, большинство имеющихся исследований морфометрии сосредоточено на затылочной коре из-за феномена ауры, в то время как метаболические изменения в лимбической системе изучены недостаточно. Комплексный анализ источников позволяет сделать вывод, что мигрень является результатом нарушения церебрального энергообмена.Центральная инсулинорезистентность выступает в роли «метаболического моста» между эпизодическими приступами и хронической формой заболевания, связывая неврологическую симптоматику с системными метаболическими

расстройствами. Дальнейшее изучение этого вопроса требует применения метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа для прямой оценки чувствительности мозга к инсулину.

Результаты исследования.Анализ патофизиологических механизмов мигрени демонстрирует сдвиг научной парадигмы от чисто сосудистой теории к комплексной нейрометаболической модели. Согласно данным Del Moro et al. (2022), ключевым результатом является подтверждение роли церебрального энергетического дефицита. В частности, у 76% пациентов с мигренью, чувствительных к голоду, при проведении 5-часового теста толерантности к глюкозе (OGTT) выявляется реактивная гипогликемия, симптомы которой идентичны продромальной фазе приступа. Нейровизуализационные исследования подтверждают снижение концентрации АТФ в затылочной доле и уменьшение объема серого вещества в островковой и префронтальной коре у пациентов с хронической формой заболевания.

Параллельно с этим, Di Lauro et al. (2023) представляют доказательства значимости оси «кишечник-мозг». Установлено, что кишечный дисбиоз коррелирует с повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, которые модулируют активность тригеминоваскулярной системы и усиливают болевую чувствительность. Исследования показывают высокую коморбидность мигрени с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), включая ожирение и сахарный диабет 2 типа, где общим патогенетическим звеном выступает системное воспаление и нарушение состава микробиоты.

Дискуссия.Сравнительный анализ источников позволяет выделить центральную роль инсулинорезистентности как «метаболического моста» между эпизодической и хронической мигренью. Del Moro et al. (2022) аргументируют, что подавление рецепторов инсулина (IR-B) в астроцитах и нейронах ведет к хроническому дефициту энергии, провоцируя нейрональный стресс. Di Lauro et al. (2023) дополняют эту концепцию, указывая, что периферическая инсулинорезистентность, индуцированная дисбиозом и неправильным питанием, распространяется на центральную нервную систему, замыкая порочный круг нейровоспаления.Существенным моментом дискуссии является вопрос о первичности изменений. Если Del Moro et al. (2022) рассматривают нарушение гомеостаза глюкозы как этиологический фактор приступов, то некоторые авторы, цитируемые в источниках, предполагают, что инсулинорезистентность может быть вторичной адаптивной реакцией организма для обеспечения мозга субстратом в условиях стресса. Тем не менее, оба источника сходятся во мнении о неэффективности исключительно фармакологического подхода. Диетические стратегии, такие как средиземноморская диета и кетогенная диета, признаются эффективными адъювантными методами, способными восстановить эубиоз и стабилизировать нейрональную биоэнергетику.Несмотря на глубину представленных гипотез, в данной области сохраняются значительные пробелы. Del Moro et al. (2022) отмечают острый дефицит современных исследований с использованием 5-часового OGTT и метода гиперинсулинемического клэмпа, что ограничивает доказательную базу нейроэнергетической гипотезы. В свою очередь, Di Lauro et al. (2023) подчеркивают, что многие выводы о связи мигрени и микробиома остаются противоречивыми и требуют подтверждения в крупномасштабных рандомизированных клинических испытаниях для исключения влияния сопутствующих факторов (возраст, индекс массы тела, применение анальгетиков).

Заключение.Мигрень представляет собой результат сложного взаимодействия метаболических и микробиологических дисфункций. Нарушение метаболизма глюкозы в головном мозге и дисбиоз кишечника являются взаимодополняющими факторами, способствующими хронизации боли. Установленная связь мигрени с центральной инсулинорезистентностью и системным воспалением открывает перспективы для разработки персонализированных терапевтических протоколов. Интеграция нутриционных

подходов (пробиотики, пребиотики, диета с низким гликемическим индексом) и коррекция образа жизни должны стать обязательными компонентами комплексного лечения мигрени для снижения инвалидизации пациентов и предотвращения прогрессирования коморбидных состояний

Заключение: Кишечный дисбиоз через ось «кишечник-мозг» провоцирует выброс провоспалительных цитокинов (таких как TNF-α) и нейропептидов, которые усиливают нейрогенное воспаление и активируют тригеминоваскулярную систему, провоцируя развитие болевого синдрома. Нарушение метаболизма глюкозы и развитие центральной инсулинорезистентности создают метаболический дисбаланс и дефицит энергии в клетках мозга, что становится триггером для возникновения приступов и способствует хронизации мигрени.

Список литературы

1. Dong, L., et al., *The Global Burden of Migraine: A 30-Year Trend Review and Future Projections by Age, Sex, Country, and Region.* Pain Ther, 2025. **14**(1): p. 297-315.
2. Di Lauro, M., et al., *Linking Migraine to Gut Dysbiosis and Chronic Non-Communicable Diseases.* Nutrients, 2023. **15**(20).
3. Del Moro, L., et al., *Migraine, Brain Glucose Metabolism and the "Neuroenergetic" Hypothesis: A Scoping Review.* The Journal of Pain, 2022. **23**(8): p. 1294-1317.
4. Rowland, I., et al., *Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components.* Eur J Nutr, 2018. **57**(1): p. 1-24.
5. Gasbarrini, G., F. Bonvicini, and A. Gramenzi, *Probiotics History.* J Clin Gastroenterol, 2016. **50 Suppl 2, Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13-15, 2015**: p. S116-s119.
6. Al-Rashidi, H.E., *Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis.* Saudi J Biol Sci, 2022. **29**(3): p. 1628-1643.
7. Zheng, D., T. Liwinski, and E. Elinav, *Interaction between microbiota and immunity in health and disease.* Cell Res, 2020. **30**(6): p. 492-506.
8. Jensen, N.J., et al., *Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases.* International journal of molecular sciences, 2020. **21**(22): p. 8767.
9. Gross, E.C., et al., *The metabolic face of migraine—from pathophysiology to treatment.* Nature Reviews Neurology, 2019. **15**(11): p. 627-643.
10. Parekh, S., et al., *Clinical characteristics of people experiencing biochemical hypoglycaemia during an oral glucose tolerance test: cross-sectional analyses from a UK multi-ethnic population.* Diabetes Research and Clinical Practice, 2014. **104**(3): p. 427-434.
11. Arnold, S.E., et al., *Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums.* Nature Reviews Neurology, 2018. **14**(3): p. 168-181.
12. Sripetchwandee, J., N. Chattipakorn, and S.C. Chattipakorn, *Links between obesity-induced brain insulin resistance, brain mitochondrial dysfunction, and dementia.* Frontiers in endocrinology, 2018. **9**: p. 496.
13. Pearson-Leary, J. and E.C. McNay, *Novel roles for the insulin-regulated glucose transporter-4 in hippocampally dependent memory.* Journal of Neuroscience, 2016. **36**(47): p. 11851-11864.