



Ахмедова Дилафрўз Баходировна

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МИГРЕНИ

Ахмедова Дилафрўз Баходировна

Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF MIGRAINE

Akhmedova Dilafruz Bahodirovna

Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: doctordilya81@mail.ru, dilafroz_axmedova@bsmi.uz

Резюме. Ушбу мақолада мигрен патогенезида цитокинларнинг ўрни таҳлил қилинган. Мигренда тригеминоvascular тизимнинг фаоллиги, нейроваскуляр яллиғланиш жараёнлари ва цитокинлар даражасининг ўзгариши муҳокама қилинган. TNF- α , IL-6, IL-1 β каби прояллиғланиш цитокинларининг мигрен механизмидаги аҳамияти, уларнинг хуруж пайти ва хуруждан ташқари вақтдаги динамикаси кўриб чиқилган. Шунингдек, анти-CGRP терапияси ва иммунотерапиянинг янги ёндашувлари таҳлил қилинган.

Калит сўзлар: мигрень, цитокинлар, тригеминоvascular тизим, IL-6, IL-1 β , иммунотерапия.

Abstract. This article analyzes the role of cytokines in the pathogenesis of migraine. The activity of the trigeminal vascular system, neurovascular inflammatory processes, and changes in cytokine levels in migraine are discussed. The importance of proinflammatory cytokines such as TNF- α , IL-6, IL-1 β in the mechanism of migraine, their dynamics during and outside the attack period are considered. New approaches to anti-CGRP therapy and immunotherapy are also analyzed.

Keywords: migraine, cytokines, trigeminal vascular system, IL-6, IL-1 β , immunotherapy.

Кириш. Мигрен — бу неврологик касаллик бўлиб, унинг патогенезида тригеминоvascular тизим асосий роль ўйнайди. Оғриқ механизмида муҳим бўлган омиллардан бири уч шохли нерв толаларининг стимуляцияси ва прояллиғланиш цитокинларининг ортиши бўлиб, бу каттиқ мия пардаси томирларининг кенгайиши ва нейроген яллиғланишни келтириб чиқаради. Вазодилатация ва яллиғланиш медиаторлари орасида CGRP, субстанция Р ҳамда TNF- α , IL-6 ва IL-1 β каби прояллиғланиш цитокинлари катта аҳамиятга эга. Мигренда цитокинлар профили Мигрен хуружи давомида ва ундан ташқари вақтда цитокинлар даражасида ўзгаришлар кузатилади: ИЛ-6 ва TNF- α каби яллиғлантирувчи цитокинлар мигрен хуружларини кучайтириши мумкинлиги аниқланган, шунингдек, яллиғланишга қарши цитокинлар эса химоявий рол ўйнаши мумкинлиги таклиф қилинган [8]. С-реактив оксил ва интерлейкинлар (IL-1, IL-6, TNF- α) каби яллиғланиш маркерлари аурал ва аурасиз мигренли беморларда таҳлил қилинган. Аурал мигренли беморларда яллиғланиш маркерлари юқори даражада эканлиги аниқланган, бу эса уларда кучлироқ яллиғланиш жараёни кечаётганидан далолат беради. Бу натижалар яллиғланишнинг мигрен патофизиологиясида, айниқса аурал мигренда муҳим рол ўйнаши мумкинлигини

кўрсатади [1]. Cowan ва ҳаммуаллифлар (2018) тадқиқотида сурункали мигренли беморлардаги цитокин миқдори ва профилактик даволаш таъсири ўрганилган бўлиб, натижалар шуни кўрсатдики, яллиғланишга оид цитокинлар (масалан, IL-6 ва TNF- α) даражаси юқори бўлган, лекин профилактик даволаш (масалан, β -блокаторлар ёки антидепрессантлар) бу маркерларни камайтиришга ёрдам берган, бу эса мигренда яллиғланиш жараёни ва даволаш таъсири ўртасидаги боғлиқликни тасдиқлайди [2]. Мигренли беморларда IL-6, TNF- α ва IL-1 β каби яллиғлантирувчи цитокинлар даражаси анча юқори бўлган. Яллиғланишга қарши цитокинлар (масалан, IL-10) эса камайган ҳолатда кузатилган, бу эса мигрень механизмларида яллиғланишнинг катта роли борлигини кўрсатади. Натижалар мигренни яллиғланишга боғлиқ ҳолда даволаш мумкинлиги ҳақида ишора беради, бу эса янги терапия йўналишларини ишлаб чиқишга ёрдам бериши мумкин. [3]. Kemper ва ҳаммуаллифлар (2001) тадқиқотида мигрень хуружлари давомида цитокин даражалари таҳлил қилинган бўлиб, натижаларга кўра, мигрень хуружлари пайтида яллиғлантирувчи цитокинлар (IL-6, TNF- α) даражаси ошган, бу эса мигреннинг яллиғланиш механизми билан

боғлиқлигини кўрсатади ва яллиғланишга қарши терапия усуллари мигренни бошқаришда самарали бўлиши мумкинлигини тасдиқлайди [4]. Khaiboullina ва ҳаммуаллифлар (2017) томонидан мигрень ва цитокинлар ўртасидаги боғлиқлик кенг таҳлил қилинган бўлиб, натижаларга кўра, яллиғлантирувчи цитокинлар (IL-6, TNF-α, IL-1β) мигрен механизмида муҳим рол ўйнайди, бу эса мигренни даволашда яллиғланишни назорат қилишга йўналтирилган терапия усуллари билан самарали бўлиши мумкинлигини кўрсатади [5]. Musubire ва ҳаммуаллифлар (2023) томонидан оилб борилган мета-таҳлил натижаларига кўра, бирламчи бош оғриғи касалликларида (жумладан, мигренда) яллиғланиш цитокинларининг сезиларли ўзгаришлари кузатилган. Ушбу таҳлилда яллиғлантирувчи цитокинлар (IL-6, TNF-α, IL-1β) юқори даражада эканлиги аниқланган, бу эса мигрен ва бошқа бош оғриғи турларида яллиғланишнинг аҳамиятли роли борлигини тасдиқлайди. Яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-10) эса камайган даражада бўлган, бу эса яллиғланишнинг тўлиқ назорат қилинмаслиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Натижалар мигрен ва бошқа бирламчи бош оғриқларида иммун тизими ва яллиғланишга йўналтирилган терапия усуллари билан самарадорлигини ўрганиш зарурлигини кўрсатади. Бу тадқиқот мигренни даволашда янги яллиғланишга қарши ёндашувларни қўллаш имкониятини очиб беради [6]. Perini ва ҳаммуаллифлар (2005) тадқиқотида мигренли беморлар ва соғлом назорат гуруҳи ўртасида плазмадаги цитокин даражалари таққосланган бўлиб, натижаларга кўра, мигреньли беморларда IL-6 ва TNF-α миқдори сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланган, бу эса мигреннинг яллиғланиш механизми билан боғлиқ эканлигини ва яллиғланишга қарши терапиянинг мигренни бошқаришда аҳамиятли бўлиши мумкинлигини кўрсатади [7]. Yamanaka ва ҳаммуаллифлар (2023) томонидан олиб борилган экспериментал ва клиник таҳлиллар натижасига кўра, мигренда яллиғланиш цитокинлари (IL-6, TNF-α, IL-1β) юқори даражада эканлиги аниқланган, бу эса мигрень механизмида яллиғланишнинг муҳим роли борлигини ва ушбу биомаркерларни нишон қилувчи

терапия усуллари мигренни самарали бошқаришда фойдаланилиши мумкинлигини кўрсатади [9]. Yücel ва ҳаммуаллифлар (2016) тадқиқотида мигренли беморларда цитокин ва хемокин миқдорлари ўрганилган бўлиб, натижаларга кўра, мигренли беморларда IL-6 ва TNF-α каби яллиғлантирувчи цитокинлар даражаси юқори, шу билан бирга, CCL2 (MCP-1) хемокини ҳам ошган, бу эса яллиғланишнинг мигрен патофизиологиясида муҳим роль ўйнаши ва иммун тизими билан боғлиқ механизмлар мигрен хуружларини кучайтириши мумкинлигини кўрсатади [10].

Тадқиқот мақсади: Бош оғриқ сурункали шаклларида қон зардобидидаги цитокин профилини ўрганиш.

Тадқиқот материал ва усуллари: Бухоро шаҳар Кармен плюс клиникасида 315 нафар беморда бош оғриғи хуружидида ва хуруждан ташқари вақтда цитокинлар аниқланди.

Натижалар ва таҳлиллар: IL-6 (Интерлейкин-6) хуруж вақтида аурали мигренда (1-гуруҳ) энг юқори ($13,86 \pm 0,29$), аурасиз мигренда (2-гуруҳ) анча паст ($11,8 \pm 0,23$; $*P < 0,001$). СЗБО (3-гуруҳ) ва Абузус бош оғриғи (4-гуруҳ) гуруҳларида эса анча паст ($5,09 \pm 0,07$; $*P < 0,001$ ва $6,33 \pm 0,12$; $*P < 0,001$, $\Delta - P < 0,001$). Хуруждан ташқарида аурали мигренда ($6,36 \pm 0,1$) ва аурасиз мигренда ($5,41 \pm 0,14$) пастроқ, СЗБОда ($4,95 \pm 0,06$) энг паст.

Абузус гуруҳида IL-6 хуруж вақтидагига нисбатан пасайган бўлса-да, ҳали ҳам аурасиз мигренга яқин ($5,14 \pm 0,16$). Шундай қилиб, мигрен хуружи пайтида IL-6 кўрсаткичи барча гуруҳларда юқори бўлган, аммо аурали мигренда энг юқори даражада. СЗБО ва абузусли бош оғриғида яллиғланиш жараёнлари камроқ кечади.

IL-1β (Интерлейкин-1β) хуруж вақтида аурали мигренда ($14,56 \pm 0,31$), аурасиз мигренда ($11,93 \pm 0,41$; $*P < 0,001$) камроқ. СЗБО гуруҳида жуда паст ($3,27 \pm 0,11$; $*P < 0,001$, $x - P < 0,001$). Абузус гуруҳида СЗБОга нисбатан юқорироқ ($5 \pm 0,05$; $*P < 0,001$, $\Delta - P < 0,001$). Хуруждан ташқарида барча гуруҳларда пасайган, аурали мигренда $6,52 \pm 0,12$, аурасиз мигренда $5,74 \pm 0,15$. СЗБОда ($4,06 \pm 0,02$) ва абузусда ($4,2 \pm 0,08$) деярли бир хил.

Жадвал 1. Иммунология кўрсаткичлари

	Тадқиқот гуруҳлари			
	1-гуруҳ аурали мигрень	2-гуруҳ аурасиз мигрень	3- гуруҳ СЗБО	4-гуруҳ абузус бош оғрик
Хуруж вақтида				
IL-6	$13,86 \pm 0,29$	$11,8 \pm 0,23^*$	$5,09 \pm 0,07^{*x}$	$6,33 \pm 0,12^{*x\Delta}$
IL-1β	$14,56 \pm 0,31$	$11,93 \pm 0,41^*$	$3,27 \pm 0,11^{*x}$	$5 \pm 0,05^{*x\Delta}$
IL-10	$15,94 \pm 0,29$	$9,76 \pm 0,1^*$	$6,39 \pm 0,11^{*x}$	$7,45 \pm 0,27^{*x\Delta\Delta}$
СРО	$14,1 \pm 0,39$	$13,87 \pm 0,3^{**}$	$4,01 \pm 0,14^{*x}$	$4,6 \pm 0,12^{*x\Delta}$
Хуруждан ташқари вақтида				
IL-6	$6,36 \pm 0,1^{\odot}$	$5,41 \pm 0,14^{*\odot}$	$4,95 \pm 0,06^{*x}$	$5,14 \pm 0,16^{*xxx\Delta\odot}$
IL-1β	$6,52 \pm 0,12^{\odot}$	$5,74 \pm 0,15^{*\odot}$	$4,06 \pm 0,02^{*x\odot}$	$4,2 \pm 0,08^{*x\Delta\odot}$
IL-10	$9,86 \pm 0,19^{\odot}$	$7,87 \pm 0,25^{*\odot}$	$4,79 \pm 0,04^{*x\odot}$	$6,54 \pm 0,15^{*x\Delta\odot\odot}$
СРО	$6,42 \pm 0,14^{\odot}$	$4,25 \pm 0,07^{*\odot}$	$4,42 \pm 0,02^{*x\odot\odot}$	$4,23 \pm 0,01^{*xxx\Delta\odot}$
Витамин Д	$23,46 \pm 1,11$	$25,21 \pm 1,34$	$26,84 \pm 1,1$	$23,46 \pm 1,54$

Изох: * - билан 1-гуруҳга нисбатан (** - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; * - $P < 0,001$); ^x - билан 2-гуруҳга нисбатан (^{xxx} - $P < 0,05$; ^{xx} - $P < 0,01$; ^x - $P < 0,001$); ^Δ - билан 3-гуруҳга нисбатан (^{ΔΔΔ} - $P < 0,05$; ^{ΔΔ} - $P < 0,01$; ^Δ - $P < 0,001$); [⊙] - билан Хуруж вақтидагига нисбатан (^{⊙⊙⊙} - $P < 0,05$; ^{⊙⊙} - $P < 0,01$; [⊙] - $P < 0,001$) ўртача арифметик қийматлар орасидаги ишончли фарқ белгиланган.

Шундай қилиб, IL-1 β яллиғланишнинг ва ноцицепциянинг муҳим маркери ҳисобланади. У аурали мигренда энг юқори даражада бўлиб, аурасиз турда ҳам пастроқ, СЗБОда эса сезиларли даражада камроқ кўрсаткични ифодалайди.

IL-10 (Интерлейкин-10, яллиғланишга қарши цитокин) хуруж вақтида аурали мигренда (15,94 $\pm$ 0,29) энг юқори, аурасиз мигренда 9,76 $\pm$ 0,1 (*P<0,001). СЗБОда 6,39 $\pm$ 0,11 (*P<0,001, х - P<0,001). Абузус бош оғриғида 7,45 $\pm$ 0,27 (*P<0,001, $\Delta\Delta$ - P<0,01). Хуруждан ташқарида барча гуруҳларда пастроқ, аммо аурали мигренда 9,86 $\pm$ 0,19 ва аурасиз мигренда 7,87 $\pm$ 0,25. СЗБОда энг паст (4,79 $\pm$ 0,04). Шундай қилиб, IL-10 яллиғланишга қарши рол ўйнайди. Аурали мигренда унинг юқори бўлиши антиноцицептив жавоб билан боғлиқ. СЗБОда эса паст бўлиши иммун тизимидаги бузилишлар бўлмаслиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

СРБ (С-реактив оксил, яллиғланиш маркери) хуруж вақтида аурали мигренда (14,1 $\pm$ 0,39), аурасиз мигренда (13,87 $\pm$ 0,3; **P<0,01). СЗБОда (4,01 $\pm$ 0,14; *P<0,001, х - P<0,001). Абузус гуруҳида (4,6 $\pm$ 0,12; *P<0,001, Δ - P<0,001). Хуруждан ташқарида барча гуруҳларда пасайган, аурали мигренда 6,42 $\pm$ 0,14, аурасиз мигренда 4,25 $\pm$ 0,07.

СЗБОда 4,42 $\pm$ 0,02, абузусда 4,23 $\pm$ 0,01. Шундай қилиб, СРБ яллиғланиш даражасини акс эттиради. Аурали ва аурасиз мигренда унинг даражаси юқори. СЗБО ва абузус бош оғриғи гуруҳларида эса паст кўрсаткични кўрсатган.

Витамин D миқдори барча гуруҳларда нисбатан бир хил пасайган, аурасиз мигренда 25,21 $\pm$ 1,34 билан бироз юқори, СЗБОда 26,84 $\pm$ 1,1. Шундай қилиб, Витамин D иммун тизими ва яллиғланиш жараёнларига таъсир кўрсатади. Барча гуруҳларда унинг даражаси бир-бирига яқин.

Имконий илмий натижалар ва терапияга таъсир: Аурали мигренли беморларда яллиғланишни назорат қилиш мақсадида IL-6 ва IL-1 β ингибиторлари самарали бўлиши мумкин. IL-10 миқдорини мувозанатлаштириш мигрен даволаш стратегияларидан бири бўлиши мумкин. Абузусли бош оғриғида яллиғланиш камроқ эканлигига қарамай, иммун тизими бузилишлари аҳамиятли бўлиши мумкин, шу боис антиоксидантлар ёки иммунотулятор терапия зарур бўлиши мумкин. Ушбу таҳлил мигрен ва бош оғриғининг иммунологик механизмларини яхшироқ тушунишга ёрдам беради ҳамда янги даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш учун муҳим асос бўлиши мумкин.

Хулосалар. Аурали мигренда яллиғланиш ва ноцицепция билан боғлиқ цитокинлар энг юқори даражада. Бу ҳужайралар даражасидаги яллиғланиш ва иммун жавобнинг кескинлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин;

Аурасиз мигренда ҳам яллиғланиш даражаси бўйича юқори, бироқ аурали мигренга қараганда пастроқ ифодаланган бўлади;

СЗБО (Сурункали зўриқишли бош оғриғи) бўлган беморларда яллиғланиш ва иммун жавоб камроқ;

Абузусли бош оғриғи гуруҳида IL-6, IL-1 β ва СРБ паст, лекин яллиғланишга қарши IL-10 кам бўлиб,

яллиғланишнинг назорат қилинишида муаммо борлигини кўрсатади.

Прояллиғланиш цитокинлари мигрен патогенезида муҳим роль ўйнаб, тригеминоvascular яллиғланишга ҳамда касалликнинг сурункалашувида олиб келади. IL-6 ва IL-1 β даражаларининг хуруж оралиғида юқори бўлиши турғун яллиғланиш мавжудлигини кўрсатади. IL-10 ва IL-4 да кузатиладиган ўзгаришлар эса иммун тизимининг бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бу тадқиқотлар мигренни иммунотерапевтик ёндашувлар билан даволашнинг истиқболли эканлигини кўрсатади.

Адабиётлар:

1. Bo, S.H., et al. (2009). *Inflammatory markers in migraine patients: A comparison between migraine with aura and migraine without aura*. Cephalalgia, 29(4), 375-381.
2. Cowan, R.P., et al. (2018). *Cytokine levels in chronic migraine and the effects of prophylactic treatment*. The Journal of Headache and Pain, 19(1), 115.
3. Geng, C., et al. (2022). *Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in migraine: A systematic review and meta-analysis*. Journal of Clinical Neuroscience, 98, 213-218.
4. Kemper, R.H., et al. (2001). *Serum cytokine levels during migraine attacks*. Cephalalgia, 21(3), 232-238.
5. Khaiboullina, S.F., et al. (2017). *Cytokines in migraine headache: A comprehensive review*. Frontiers in Neurology, 8, 500.
6. Musubire, A.K., et al. (2023). *Cytokines in primary headache disorders: a systematic review and meta-analysis*. The Journal of Headache and Pain, 24(1), 36.
7. Perini, F., et al. (2005). *Plasma cytokine levels in migraineurs and controls*. Headache, 45(7), 926-931.
8. Thuraiayah, J., et al. (2022). *The role of cytokines in migraine: A systematic review*. Cephalalgia, 42(12), 1336-1354.
9. Yamanaka, G., et al. (2023). *Experimental and Clinical Investigation of Cytokines in Migraine: A Narrative Review*. International Journal of Molecular Sciences, 24(9), 8343.
10. Yücel, M., et al. (2016). *Cytokine and chemokine levels in patients with migraine: A case-control study*. Cephalalgia, 36(4), 323-331.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МИГРЕНИ

Ахмедова Д.Б.

Резюме. В статье анализируется роль цитокинов в патогенезе мигрени. Обсуждаются активность сосудистой системы тройничного нерва, нейроваскулярные воспалительные процессы и изменения уровня цитокинов при мигрени. Рассматривается значение провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β , в механизме мигрени, а также их динамика во время и после приступа. Также анализируются новые подходы к анти-CGRP-терапии и иммунотерапии.

Ключевые слова: мигрень, цитокины, сосудистая система тройничного нерва, IL-6, IL-1 β , иммунотерапия.