

УДК 577.175.823+612.884++616.857

## ИОННЫЕ КАНАЛЫ TRPM8, ХОЛОД И ГОЛОВНАЯ БОЛЬ: ДАННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

© 2024 г. А. Ю. Соколов<sup>а,\*</sup>, Я. Б. Скиба<sup>б,\*\*</sup>, О. А. Любашина<sup>а,\*\*\*</sup>

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

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

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

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

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

Поступила в редакцию 21.04.2024 г.

После доработки 30.05.2024 г.

Принята к публикации 12.06.2024 г.

Головные боли (ГБ), включая мигрень, могут иметь причинно-следственную связь с воздействием холода, причем эта связь может быть как позитивной, так и негативной, т.е. холод может как провоцировать, так и облегчать цефалгию. В качестве молекулярных терморесепторов, обеспечивающих сигнальную трансдукцию при воздействии низких температур, выступают различные представители суперсемейства ионных каналов “транзиторного рецепторного потенциала”, в частности, TRPM8. Эти каналы, опосредующие нормальное ощущение холода и играющие роль в развитии как холодовой боли, так и криоаналгезии, нередко рассматриваются в качестве перспективной мишени для принципиально новых антимигренозных препаратов. В обзоре приводятся данные о структуре и функции TRPM8, их роли в патогенезе мигрени и обсуждаются результаты изучения агонистов и антагонистов TRPM8 на экспериментальных моделях ГБ и в клинической практике, которые интригуют своей противоречивостью. Анализ итогов различных исследований позволяет сделать вывод о том, что активация TRPM8 может быть как про-, так и антиноцицептивной – это соотносится с проявлением дуальных свойств холода в отношении индукции и разрешения ГБ, оставляя открытым вопрос о векторе фармакологической модуляции TRPM8 с целью получения антицефалгического эффекта.

*Ключевые слова:* головная боль, мигрень, холод, каналы TRPM8, тройничный нерв, ментол, ицилин

**DOI:** 10.31857/S0301179824030078 **EDN:** BAXJVN

### ВВЕДЕНИЕ

Накопленные на сегодняшний день сведения позволяют утверждать, что головные боли (ГБ) могут иметь определенную причинно-следственную

связь с воздействием холода, причем эта связь может быть принципиально различной, т.е. как позитивной, так и негативной; иными словами, низкая температура как фактор внешней среды, вызывая ощущение холода как сенсорную модальность,

**Сокращения:** ГБ – головная боль; СМА – средняя мозговая артерия; СЯТН – спинальное ядро тройничного нерва; ТВС – тригемино-васкулярная система; ТГ – тройничный ганглий; ТМО – твердая мозговая оболочка; ХГБ – холодовая головная боль; АМТВ – (N-(3-аминопропил)-2-[(3-метилфенил)метокси]-N-(2-тиенилметил)бензамид); CGRP (Calcitonin gene-related peptide) – кальцитонин-ген родственный пептид; NO (nitric oxide) – монооксид азота; TRP (Transient receptor potential (channels) – каналы “транзиторного рецепторного потенциала”.

может и провоцировать, и купировать ГБ. Это противоречие является стержнем научной проблемы, решение которой позволит не только расширить знания о патобиологии ГБ, но и, возможно, разработать принципиально новый подход к их лечению. Поэтому представляется весьма важным рассмотрение имеющихся на эту тему экспериментально-клинических данных, которые для простоты восприятия можно представить в рамках двух разнополярных парадигм: «холод вызывает ГБ» и «холод устраняет ГБ».

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ В ПАРАДИГМЕ «ХОЛОД ВЫЗЫВАЕТ ГОЛОВНУЮ БОЛЬ»

Адаптированная русскоязычная версия актуальной по состоянию на зиму 2024 года третьей редакции Международной классификации ГБ [30] среди «других первичных ГБ» выделяет в подпункте 4.5 подгруппу «ГБ, связанная с воздействием холода (холодовыми стимулами)», определяя эту самостоятельную патологию как «ГБ, появляющаяся при внешнем воздействии холодого фактора на область головы, при его вдыхании или приеме внутрь» [4]. Рассматриваются два отдельных этиопатогенетических варианта этой ГБ, связанной или с внешним, или с внутренним воздействием холода, каждый из которых имеет своё описание и диагностические критерии.

Эпидемиология, клинические проявления и патогенез «холодовой ГБ» (ХГБ) изучались довольно мало: даже с учетом сравнительно свежих обзоров [13, 17] существуют буквально единичные работы на эту тему, причем основное внимание уделялось цефалгии, связанной с внутренним воздействием холода. В наблюдательных исследованиях на здоровых добровольцах, где в качестве провокатора использовался либо лед, прижатый к верхнему небу, либо питье ледяной воды, ГБ длительностью до 5 мин и интенсивностью около 5 баллов по визуальной аналоговой шкале возникала у 10–50% участников, локализовалась главным образом билатерально в лобно-височной области и имела преимущественно неппульсирующий характер [21, 47]. В двух кросс-секционных исследованиях с более солидными выборками распространенность ГБ, связанной с внутренним воздействием холода, составляла от 22% до 62%, с конфликтными данными по гендерной специфичности, но с заметным смещением в сторону преобладания в молодом возрасте [40, 81]. Авторы более поздней из этих работ отмечают не только типичные проявления и локализацию, но и наличие симптоматики, напоминающей таковую при тригеминальных автономных цефалгиях (слезотечение и ринорея) и во время мигренозной ауры (визуальные нарушения), что позволяет им делать вывод о необходимости расширения диагностических критериев ХГБ. Выявлено

увеличение риска возникновения ХГБ у детей, чьи родители страдали от этого состояния [81], что позволяет предполагать определенную генетическую предрасположенность. Кроме того, результаты клинических наблюдений говорят о том, что у пациентов, страдающих иными формами первичных ГБ, например мигренью или ГБ напряжения, ХГБ возникает чаще [49, 60, 81], а интенсивность боли и частота дополнительных симптомов [40], равно как и чувствительность к влажно-холодовым стимулам [15], выше, чем у здоровых субъектов. Наконец, холод как компонент погодных условий и/или как сенсорное ощущение при термальном воздействии известен в качестве одного из возможных мигренозных триггеров [32].

В рамках изучения патогенеза ХГБ во время её провокации проводили доплерометрический мониторинг внутричерепной гемодинамики. Так, на выборке из 77 здоровых волонтеров было показано, что питье ледяной воды вызывает увеличение скорости кровотока в обеих средних мозговых артериях (СМА) у всех участников, однако у лиц с возникшей ХГБ (48% испытуемых) это изменение было существенно сильнее, особенно в случае сочетания боли с лакримацией; авторы объясняют выявленные цереброваскулярные сдвиги вовлечением тригемино-парасимпатического рефлекса [31]. Результатам этого исследования противоречат описания двух клинических случаев, в которых скорость кровотока в СМА при поедании мороженого, наоборот, снижалась у пациентов с ХГБ, при этом у контрольных субъектов этот показатель либо также уменьшался [54], либо оставался неизменным [67].

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ В ПАРАДИГМЕ «ХОЛОД УСТРАНЯЕТ ГОЛОВНУЮ БОЛЬ»

Холодовое воздействие может оказывать терапевтический эффект при цефалгиях, о чем упоминалось в научной литературе еще в середине 19 в [8]. В проведенных за последние 20 лет клинических исследованиях различного дизайна было продемонстрировано, что локальная аппликация холодовых носителей на шею или голову сопровождалась облегчением боли при мигрени [70, 72], уменьшением вероятности развития нитроглицерин-индуцированной ГБ у кардиологических пациентов [10, 73], снижением частоты и интенсивности приступов ГБ напряжения [27], а также предотвращала появление ГБ, вызванной физической нагрузкой [65].

На фоне этих данных представляется интересным факт, что охлаждение скальпа с помощью специального устройства является единственным одобренным в США методом для профилактики алопеции, вызванной химиотерапией злокачественных новообразований, однако побочным

эффектом его применения может быть возникновение ГБ [59]. В свою очередь, у пациентов с мигренью охлаждение полости носа [74] или периапикальных областей верхних моляров [28] также приводило к заметному терапевтическому эффекту.

### ИОННЫЕ КАНАЛЫ TRPM8: СТРОЕНИЕ, ЭКСПРЕССИЯ, ФУНКЦИЯ

Известно, что в качестве молекулярных термосенсоров, обеспечивающих трансдукцию сигнала при температурном воздействии, выступают различные представители (супер)семейства ионных каналов “транзиторного рецепторного потенциала” (TRP), в частности, “ванилоидные” TRPV1/2/3/4, “анкириновые” TRPA1, “канонические” TRPC5 и “меластатиновые” TRPM2/3/4/5/8 [61, 69, 82]. Из их числа TRPM8, впервые описанный в 2002 г. двумя независимыми научными группами [50, 55], активируется в диапазоне температур 8–28 °С, опосредуя нормальное ощущение холода и играя роль в развитии как холодовой боли, так и криоаналгезии [39, 61, 69]. По своей структуре TRPM8 является гомотетрамером, представленным 4-мя субъединицами, каждая из которых состоит из 6 трансмембранных сегментов, участвующих в формировании поры, связывании лигандов и обладающих термо- и потенциал-чувствительностью; это катион-неселективный канал, активация которого сопровождается повышением проницаемости для  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  с развитием деполяризации клеточной мембраны [12, 35, 78, 80]. Кроме холодового воздействия, работу TRPM8 может модулировать множество эндо- и экзогенных лигандов, обладающих как агонистическими (ментол, ишилин, WS-12/-23, CPS-369, тестостерон, артемин, серотонин и т.д.), так и антагонистическими (ВСТС, М8-Ап, АМТВ, АМГ-1161/-2850/-333, РВМС, каннабиноиды, небиволол и т.д.) свойствами и оказывающих свое влияние как напрямую, так и при участии вторичных посредников, в том числе с формированием функциональных рецептор-фермент-канальных комплексов [12, 34–36, 50, 53, 55, 75, 77].

Вероятно, наличие эндогенных модуляторов TRPM8 в некоторой мере может объяснять факт, что роль этих каналов не ограничивается детекцией холода: благодаря экспрессии в различных органах и тканях, в т.ч. никак не связанных напрямую с внешним воздействием низкой температуры, они вовлечены в регуляцию широкого спектра биологических функций. В частности, TRPM8 участвуют в механоцепции толстой кишки и мочевого пузыря, регуляции пролиферации и секреции железистого эпителия простаты, развитии бронхоконстрикции и кашля, поддержании должного уровня увлажнения роговицы, усилении глотательного рефлекса, ингибирования пигментации кожи и модуляции иммунного ответа [35, 45]. Столь

обширное представительство и богатый функционал практически предопределяют вклад TRPM8 в патогенез различных нозологий, в т.ч. новообразований (карцинома мочевого пузыря, рак простаты и молочной железы, меланома и рак поджелудочной железы), бронхообструктивных состояний (бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких), функциональных расстройств (синдром раздраженного кишечника, гиперактивный мочевой пузырь) и болевых синдромов, включая орофациальные и головные боли [5, 43, 45, 46].

### TRPM8 КАНАЛЫ И МИГРЕНЬ

Согласно определению российских экспертов, опубликованному в актуальных по состоянию на зиму 2024 г. клинических рекомендациях, мигрень — это “первичная форма ГБ, проявляющаяся приступами пульсирующей односторонней ГБ, продолжительностью 4–72 ч, которая сопровождается повышенной чувствительностью к свету, звуку, тошнотой и/или рвотой” [1]. С точки зрения патобиологии мигрень представляет собой комплексное расстройство сенсорного процессинга в ЦНС, ассоциированное с нейро-сосудистыми нарушениями на периферии, при этом четкая причинно-следственная связь между центральными и периферическими патофизиологическими событиями остается не ясной. Классическая “тригемино-вазкулярная” теория патогенеза этой цефалгии постулирует нарушение взаимодействия между кровеносными сосудами головы (включая дуральные синусы), тройничным нервом и структурами ЦНС, анатомически связанными в функционально единую тригемино-вазкулярную систему (ТВС) и образующими восходящий тригемино-таламо-кортикальный путь, находящийся под нейро-гуморальным контролем. Мигренозная атака возникает как следствие тригемино-вазкулярной активации, происходящей спонтанно или под действием различных экзо- и/или эндогенных триггеров в условиях врожденного или приобретенного дефицита нисходящих антиноцицептивных влияний и факультативно сопровождающейся развитием краниальной вазодилатации и асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек за счет антидромного высвобождения из периферических окончаний С-волокон тройничных афферентов различных вазоактивных агентов, например кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP), субстанции Р, монооксида азота (NO) и т.д. В условиях менингovasкулита происходит ортодромная стимуляция и сенсибилизация периваскулярных Ад-волокон тройничного нерва, которые несут ноцицептивную информацию от мозговых оболочек и менингеальных сосудов в спинальное ядро тройничного нерва (СЯТН), где осуществляется ее первичная обработка и дальнейшая

передача в вышележащие структуры ЦНС. Аксоны нейронов СЯТН формируют восходящие связи с различными субкортикальными областями мозга, включая таламус, который служит последней релейной инстанцией в передаче болевого сигнала соматосенсорным зонам коры [2, 9]. Стоит отметить, что тригемино-вазкулярная теория в своем исходном представлении постоянно подвергается корректировкам в свете новых клинических и экспериментальных наблюдений.

Как и ряд других термочувствительных TRP-каналов, в частности TRPA1, TRPV1 и TRPV4, каналы TRPM8 рассматриваются в качестве перспективной мишени для принципиально новых антимигренозных препаратов [19, 24, 25, 52, 61, 69], для чего есть определенные основания. Действительно, TRPM8 экспрессируются на нейронах тройничного ганглия (ТГ) [11, 25], иммуноцитах [45], а также гладкомышечных и эндотелиальных элементах сосудистой стенки [26, 64], что предопределяет их участие в функционировании периферического звена ТВС, играющей ключевую роль в патофизиологии мигрени [2, 9]. Результаты генетических исследований подтверждают вовлечение TRPM8 в патогенез этой цефалгии. Так, [СТ] генотип однонуклеотидного полиморфизма rs10166942, обнаруженного вне кодирующих регионов гена (при такой мутации нарушена не функция канала, а его экспрессия), ассоциирован с повышенным риском развития мигрени, в частности, без ауры [66]. Носители rs10166942 [Т] имеют более высокий риск возникновения хронической мигрени, и у них чаще встречается аллодиния [44], а аллельная вариация [С] того же полиморфизма сопровождается меньшей экспрессией TRPM8, более распространена в теплом климате и сопряжена с пониженной вероятностью формирования мигрени [29].

Однако банальный вопрос о том, что же именно нужно сделать с TRPM8 для получения антицефалгического эффекта – блокировать его или активировать, остается без ответа [24, 61, 76], поскольку итоги изучения влияния агонистов и антагонистов TRPM8 на экспериментальных моделях ГБ и в клинической практике интригуют своей противоречивостью.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТОВ TRPM8-МОДУЛЯТОРОВ В ПАРАДИГМЕ “ХОЛОД УСТРАНЯЕТ ГОЛОВНУЮ БОЛЬ”

У мышей эпидуральная аппликация TRPM8-агониста ментола значимо сокращала продолжительность болевого поведения (интенсивное расчесывание кожи в перiorбитальной области) [57], спровоцированного нанесением на твердую мозговую оболочку (ТМО) так называемого “воспалительного супа” (смесь гистамина, серотонина, брадикинина и простагландина E2 при pH=5.5),

хорошо известного в экспериментальной цефалгологии в качестве индуктора периферической и центральной сенситизации в тригемино-таламическом пути [2]. При этом ментол не оказывал влияния на мышей, нокаутных по гену TRPM8, а его эффект полностью блокировался при коапликации на ТМО TRPM8-антагониста АМТВ (N-(3-аминопропил)-2-[(3-метилфенил)метокси]-N-(2-тиенилметил)бензамид), который не проявлял никакой самостоятельной активности в отношении поведения животных [57].

В опубликованной в 2018 г. японскими авторами работе было показано, что вызванное “воспалительным супом” менингеальное воспаление у мышей, во-первых, способствует коэкспрессии TRPM8 и TRPV1 на нейронах ТГ, а во-вторых, вызывает термальную фациальную аллодинию, развитие которой предотвращалось нанесением на кожу морды TRPM8-агониста ицилина [37]. Таким образом, когда TRPV1/TRPM8-коэкспрессирующие нейроны ТГ являются мишенями проноцицептивной дуральной TRPV1-стимуляции, активация TRPM8 на их экстракраниальных коллатералях может вызывать анальгетический эффект, т.е. на уровне ТГ существует антагонистическое взаимодействие между TRPV1/TRPM8, а позитивное лигандирование TRPM8 на кожных афферентах выглядит как вероятная терапевтическая интервенция для контроля активности TRPV1 на менингеально-сенситивных нейронах ТГ, что, по мнению авторов, “likely to have important relevance to migraine therapy” [37, 61]. Интересно, что в более позднем исследовании на мышцах была продемонстрирована – хотя и вне области иннервации тройничного нерва – сложная схема прокси-регулирования функции TRPM8, суть которого в том, что активация ноцицептивных афферентов, экспрессирующих TRPV1 или TRPA1, вызывает гендер-зависимое усиление медиации CGRP и субстанции P, что через вовлечение лиганд-рецепторной системы артемин/GFRα3 повышает чувствительность TRPM8 [77].

На модели хронической мигрени у мышей удалось продемонстрировать, что более быстрое – по сравнению с самками – восстановление у самцов порогов механической чувствительности, нарушенной после введения нитроглицерина, являющегося известным триггером тригемино-вазкулярной активации [22] – это тестостерон-зависимый процесс, в котором указанный гормон действует не через андрогеновые рецепторы, а через TRPM8, которые критически необходимы для скорейшего разрешения кожной аллодинии. Введение экзогенного тестостерона самкам ускорило восстановление чувствительности, а *in vitro* была подтверждена независимая от экспрессии андрогеновых рецепторов АМТВ-обратимая агонистическая активность тестостерона в отношении TRPM8 [7].

Как уже указывалось выше, в рамках тригемино-васкулярной теории мигрень позиционируется как нейро-сосудистое расстройство [2,9], хотя на сегодняшний день сложились крайне противоречивые мнения относительно роли интра- и экстракраниальной васкулатуры в ее патобиологии. Существует точка зрения, что расширение менингеальных и мозговых сосудов не является обязательным и постоянным звеном патогенеза мигрени, и если церебральная вазодилатация и наблюдается во время атаки заболевания, она должна рассматриваться всего лишь как эпифеномен активации тригемино-парасимпатического рефлекса. Вместе с тем большинство исследователей по-прежнему единодушны в том, что именно сосуды мозговых оболочек, а также крупные церебральные и внечерепные артерии являются основными “источниками боли” при мигрени. И хотя сосудосуживающий эффект вряд ли служит необходимым компонентом успешной терапии приступа ГБ, специфические антимигренозные препараты abortивного ряда – триптаны, алкалоиды спорыньи и блокаторы рецепторов CGRP – являются вазоконстрикторами или, что точнее, препятствуют вазодилатации [2]. В свете этого представляется важным отметить, что у новорожденных поросят в условиях нормотермии TRPM8-агонист ицилин при местном применении вызывал АМТВ-обратимое сокращение пиальных артериол и угнетал их расширение в ответ на брадикинин и глутамат, но не на гиперкапнию и нитропруссид натрия [26]. TRPM8-активаторы проявляли констрикторные свойства и в отношении сосудов внекраниальных областей, в частности, ицилин, ментол и WS-12 в АМТВ-зависимой манере усиливали вызванное фенилэфрином сокращение миоцитов изолированной артерии хвоста крысы, хотя едва ли эти результаты корректно рассматривать в контексте обсуждения вероятной антицефалгической активности TRPM8-миметиков [51].

Антимигренозная эффективность ментола была продемонстрирована и в клинических исследованиях разного дизайна. Так, в моноцентровом открытом пилотном проекте с участием 25 пациентов с эпизодической мигренью было продемонстрировано, что нанесение на кожу в проекции основания черепа в срок до 2 ч после начала атаки ГБ геля “STOPAIN” с 6% содержанием ментола приводило к значимому снижению интенсивности боли уже через 2 ч после аппликации и такой тренд сохранялся в течение суток [71]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на выборке из 35 человек с мигренью без ауры изучали анальгетические свойства 10% спиртового раствора ментола при его аппликации на лоб и висок на стороне боли, контрольная группа получала эквивалентный объем (1 мл) 0.5% раствора. Лечение в основной когорте было значимо

успешнее по таким показателям, как полное устранение или облегчение ГБ через 2 ч и уменьшение выраженности тошноты и/или рвоты и свето-/звукобоязни [14]. В еще одном контролируемом исследовании с включением 120 пациентов сравнивались 4% раствор лидокаина и 1.5% масляный раствор перечной мяты при их интраназальном назначении в качестве средств купирования мигренозного приступа; с точки зрения снижения интенсивности ГБ оба препарата продемонстрировали равную эффективность и существенно превосходили плацебо [56].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТОВ TRPM8-МОДУЛЯТОРОВ В ПАРАДИГМЕ “ХОЛОД ВЫЗЫВАЕТ ГОЛОВНУЮ БОЛЬ”

В острых опытах на крысах было показано, что эпидуральная аппликация ицилина вызывает механическую аллодинию кожи морды (как пишут авторы, “*activation of TRPM8 in the dura mater produces behavior in rats that is consistent with headache*”), развитие которой предотвращалось предварительным назначением TRPM8-антагониста AMG1161, ингибитора NO-синтазы L-NAME или суматриптана – классического антимигренозного реливера, агониста 5HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторов [16]. В отличие от диких особей, у мышей с абляцией TRPM8-афферентов или нокаутных по гену TRPM8 не развивались механическая аллодиния и специфическое гримасничанье (которое авторы расценивали как “спонтанное мигренеподобное поведение”) после назначения нитроглицерина или CGRP – ключевого нейропептида TBC, при этом у naïвных животных TRPM8-антагонист RBMC предотвращал возникновение указанных эффектов нитрата [76]. В опытах *ex vivo* ментол АМТВ-обратимо стимулировал высвобождение CGRP из тройничных афферентов, иннервирующих ТМО (на препаратах полусфер головы), а также из изолированных ТГ и СЯТН крыс [18].

У мышей TRPM8-антагонист RGM8-51 дозозависимо восстанавливал сниженные после введения нитроглицерина пороги механической чувствительности, причем у самок он действовал быстрее и в меньших дозах, чем у самцов, хотя оценка механосенситивности проводилась вне зоны иннервации тройничного нерва [48]. К слову, в этом же исследовании RGM8-51 *ex vivo* ингибировал вызванную ментолом спайковую активность нейронов спинального ганглия крысы, не влияя на проводимость основных ионов, ответственных за генерацию потенциала действия, а *in vivo* проявлял антиноцицептивную активность у мышей в условиях оксалиплатин-вызванной периферической нейропатии и уменьшал термо- и механо- гиперчувствительность на модели нейропатической боли при перевязке седалищного нерва у крыс.

В 2023 г. наша исследовательская группа завершила экспериментальный проект, в ходе которого в острых опытах на крысах был оценен эффект эпидуральной аппликации масляного раствора ментола в различных концентрациях на нейрогенную дуральную вазодилатацию и электрическую активность менингеально-сенситивных нейронов СЯТН [68]. Нами использовались методические подходы в рамках модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции, основанной на устоявшихся представлениях о патогенезе мигрени как нейро-сосудистого расстройства [2, 9] и являющейся хорошо известным и валидным инструментом экспериментального изучения нейробиологии и терапии этого заболевания [3, 6]. Мы продемонстрировали, что аппликация 5% и 10% раствора ментола сопровождалась подавлением нейрогенной вазорелаксации, однако уменьшение амплитуды дилатационного ответа происходило не за счет снижения степени расширения сосуда, а благодаря существенному увеличению базального тонуса менингеальных артериол. В электрофизиологических экспериментах 1% и 30% раствор ментола вызывал усиление ответов нейронов СЯТН на электростимуляцию ТМО без изменений их фоновой активности. В заключении мы делаем вывод, что выявленное возбуждающее действие ментола в отношении как сосудистого, так и нейронального звеньев ТВС скорее говорит в пользу цефалгического эффекта TRPM8-активации и позволяет сделать вывод о целесообразности поиска новых антимигренозных субстанций среди TRPM8-блокаторов [68].

Стоит отметить, что в части изучения реакций менингеальной васкулатуры результат нашей работы соотносится с данными других авторов, продемонстрировавших расслабляющее действие TRPM8-агонистов на сосуды различных областей у животных и человека [20, 23, 62, 63], и конфликтует с описанными выше сведениями об их вазоконстрикторном эффекте, в частности, в отношении пиальных артериол [26]. Также итоги наших экспериментов не противоречат данным электрофизиологических исследований на грызунах, в ходе которых оценивалось вовлечение TRPM8 в орофациальную чувствительность. Так, локальное холодное воздействие или аппликация TRPM8-агонистов на язык [38, 79] или роговицу [41, 42, 58], как правило, сопровождалась усилением спайковой активности нейронов СЯТН и ТГ.

Что касается клинических испытаний, то пока единственный TRPM8-антагонист, AMG 333 [33], достиг первой фазы исследования по лечению мигрени (NCT02132429), которое, к сожалению, было остановлено досрочно по причине небезопасности — участники жаловались на парестезии, расстройства вкуса и непереносимое ощущение жара [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ приведенных результатов исследований позволяет сделать вывод о том, что в пределах ТВС эффект активации TRPM8 может быть как про-, так и антиноцицептивным, что в целом соотносится с проявлением дуальных свойств холода в отношении индукции и разрешения ГБ, о чем уже говорилось в начале статьи. По всей видимости, реализация конкретного сценария будет зависеть от режима TRPM8-стимуляции (селективность, постоянство, длительность и интенсивность), состояния организма в целом, и ТВС в частности (физиологическое или патологическое), а также степени вовлечения иных медиаторных систем и силы воздействия различных вмешивающихся факторов. Вопросы о векторе фармакологического модулирования функции TRPM8, т.е. должно ли оно быть агонистическим или антагонистическим для получения антицефалгического эффекта, равно как и о целесообразности разработки такого подхода к терапии ГБ в принципе, остаются открытыми и требуют проведения дальнейших исследований.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН (№ 1021062411784-3-3.1.8).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Алферова В.В. и др. Клинические рекомендации “Мигрень” // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122. № 1–3. С. 4–36. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134>
2. Амелин А.В., Соколов А.Ю., Ваганова Ю.С. Мигрень. От патогенеза до лечения. М.: МЕДпрессинформ, 2023. 516 с.
3. Долгорукова А.Н., Соколов А.Ю. Электрофизиологическая модель тригеминоvasкулярной ноцицепции как инструмент экспериментального изучения фармакотерапии мигрени // Российский журнал боли. 2021. Т. 19. № 3. С. 31–38. <https://doi.org/10.17116/pain20211903131>
4. Международная классификация головной боли (3-е издание, 2018): адаптированная русскоязычная версия. URL: <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2022/09/ICHD-3-Russian.pdf> (дата обращения 11.04.2024).
5. Aizawa N., Fujita T. The TRPM8 channel as a potential therapeutic target for bladder hypersensitive disorders // J. Smooth Muscle Res. 2022. V. 58. P. 11–21. <https://doi.org/10.1540/jsmr.58.11>

6. *Akerman S., Holland P.R., Hoffmann J.* Pearls and pitfalls in experimental in vivo models of migraine: dural trigeminovascular nociception // *Cephalalgia*. 2013. V. 33. № 8. P. 577–592. <https://doi.org/10.1177/0333102412472071>
7. *Alarcón-Alarcón D., Cabañero D., de Andrés-López J. et al.* TRPM8 contributes to sex dimorphism by promoting recovery of normal sensitivity in a mouse model of chronic migraine // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. № 6304. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33835-3>
8. *Arnott J.* Practical Illustrations of the Treatment of the Principal Varieties of Headache by the Local Application of Benumbing Cold: With Remarks on the Remedial and Anesthetic Uses of Congelation in Diseases of the Skin and Surgical Operations. London: Churchill, 1849. 54 p.
9. *Ashina M., Hansen J.M., Do T.P. et al.* Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting // *Lancet Neurol.* 2019. V. 18. № 8. P. 795–804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
10. *Bagherzadi A., Emani R., Ghavami H., Khalkhali H.R., Ebrahimi M.* Comparing the Effect of Heat and Cold Therapy on the Intensity of Nitrate Induced Migraine Type Headache in Cardiac Inpatients: A Randomized Controlled Trial // *Agri*. 2021. V. 33. № 3. P. 148–154. <https://doi.org/10.14744/agri.2020.00907>
11. *Benemei S., Dussor G.* TRP Channels and Migraine: Recent Developments and New Therapeutic Opportunities // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019. V. 12. № 2. 54. <https://doi.org/10.3390/ph12020054>
12. *Bharate S.S., Bharate S.B.* Modulation of thermoreceptor TRPM8 by cooling compounds // *ACS Chem. Neurosci.* 2012. V. 3. № 4. P. 248–267. <https://doi.org/10.1021/cn300006u>
13. *Bonemazzi I., Pelizza M.F., Berti G. et al.* Cold-Stimulus Headache in Children and Adolescents // *Life (Basel)*. 2023. V. 13. № 4. 973. <https://doi.org/10.3390/life13040973>
14. *Borhani Haghghi A., Motazedian S., Rezaii R. et al.* Cutaneous application of menthol 10% solution as an abortive treatment of migraine without aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossed-over study // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. V. 64. № 4. P. 451–456. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02215.x>
15. *Buoite Stella A., Filingeri D., Garascia G. et al.* Skin wetness sensitivity across body sites commonly affected by pain in people with migraine // *Headache*. 2022. V. 62. № 6. P. 737–747. <https://doi.org/10.1111/head.14323>
16. *Burgos-Vega C.C., Ahn D.D., Bischoff C. et al.* Meningeal transient receptor potential channel M8 activation causes cutaneous facial and hindpaw allodynia in a preclinical rodent model of headache // *Cephalalgia*. 2016. V. 36. № 2. P. 185–193. <https://doi.org/10.1177/0333102415584313>
17. *Chebini A., Dilli E.* Cold Stimulus Headache // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019. V. 19. № 46. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0956-5>
18. *Citak A., Kilinc E., Torun I.E. et al.* The effects of certain TRP channels and voltage-gated KCNQ/Kv7 channel opener retigabine on calcitonin gene-related peptide release in the trigeminovascular system // *Cephalalgia*. 2022. V. 42. № 13. P. 1375–1386. <https://doi.org/10.1177/03331024221114773>
19. *Cohen C.F., Roh J., Lee S.H., Park C.K., Berta T.* Targeting Nociceptive Neurons and Transient Receptor Potential Channels for the Treatment of Migraine // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 9. 7897. <https://doi.org/10.3390/ijms24097897>
20. *Craighead D.H., McCartney N.B., Tumlinson J.H., Alexander L.M.* Mechanisms and time course of menthol-induced cutaneous vasodilation // *Microvasc. Res.* 2017. V. 110. P. 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2016.11.008>
21. *De Oliveira D.A., Valença M.M.* The characteristics of head pain in response to an experimental cold stimulus to the palate: An observational study of 414 volunteers // *Cephalalgia*. 2012. V. 32. № 15. P. 1123–1130. <https://doi.org/10.1177/0333102412458075>
22. *Demartini C., Greco R., Zanaboni A.M. et al.* Nitroglycerin as a comparative experimental model of migraine pain: From animal to human and back // *Prog. Neurobiol.* 2019. V. 177. P. 15–32. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.02.002>
23. *Dillon G.A., Lichter Z.S., Alexander L.M.* Menthol-induced activation of TRPM8 receptors increases cutaneous blood flow across the dermatome // *Microvasc. Res.* 2022. V. 139. № 104271. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104271>
24. *Dussor G., Cao Y.Q.* TRPM8 and Migraine // *Headache*. 2016. V. 56. № 9. P. 1406–1417. <https://doi.org/10.1111/head.12948>
25. *Dux M., Rosta J., Messlinger K.* TRP Channels in the Focus of Trigeminal Nociceptor Sensitization Contributing to Primary Headaches // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 1. 342. <https://doi.org/10.3390/ijms21010342>
26. *Fedinec A.L., Liu J., Zhang R. et al.* The cold receptor TRPM8 activation leads to attenuation of endothelium-dependent cerebral vascular functions during head cooling // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2021. V. 41. № 11. P. 2897–2906. <https://doi.org/10.1177/0271678X211018035>
27. *Foralosso H.C., Lira J., Ramos J. et al.* Cryotherapy in tension headache: Analysis of the frequency of symptoms // *Neurol. Neurosci. Rep.* 2019. V. 2. № 1. P. 1–4. <https://doi.org/10.15761/NNR.1000116>

28. *Friedman M.H., Peterson S.J., Behar C.F., Zaidi Z.* Intraoral chilling versus oral sumatriptan for acute migraine // *Heart Dis.* 2001. V. 3. № 6. P. 357–361. <https://doi.org/10.1097/00132580-200111000-00003>
29. *Gavva N.R., Sandrock R., Arnold G.E. et al.* Reduced TRPM8 expression underpins reduced migraine risk and attenuated cold pain sensation in humans // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 19655. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56295-0>
30. *Headache Classification Committee of the International Headache Society.* The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // *Cephalalgia.* 2018. V. 38. № 1. P. 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
31. *Hensel O., Burow P., Mages S. et al.* Increased Blood Flow Velocity in Middle Cerebral Artery and Headache Upon Ingestion of Ice Water // *Front. Neurol.* 2019. V. 10. № 677. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00677>
32. *Hoffmann J., Lo H., Neeb L., Martus P., Reuter U.* Weather sensitivity in migraineurs // *J. Neurol.* 2011. V. 258. P. 596–602. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5798-7>
33. *Horne D.B., Biswas K., Brown J. et al.* Discovery of TRPM8 Antagonist (S)-6-(((3-Fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)(3-fluoropyridin-2-yl)methyl)carbamoyl)nicotinic Acid (AMG 333), a Clinical Candidate for the Treatment of Migraine // *J. Med. Chem.* 2018. V. 61. № 18. P. 8186–8201. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00518>
34. *Iftinca M., Altier C.* The cool things to know about TRPM8! // *Channels (Austin).* 2020. V. 14. № 1. P. 413–420. <https://doi.org/10.1080/19336950.2020.1841419>
35. *Izquierdo C., Martín-Martínez M., Gómez-Monterrey I., González-Muñiz R.* TRPM8 Channels: Advances in Structural Studies and Pharmacological Modulation // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 16. 8502. <https://doi.org/10.3390/ijms22168502>
36. *Jahanfar F., Sadofsky L., Morice A., D'Amico M.* Nebivolol as a Potent TRPM8 Channel Blocker: A Drug-Screening Approach through Automated Patch Clamping and Ligand-Based Virtual Screening // *Membranes (Basel).* 2022. V. 12. № 10. P. 954. <https://doi.org/10.3390/membranes12100954>
37. *Kayama Y., Shibata M., Takizawa T. et al.* Functional interactions between transient receptor potential M8 and transient receptor potential V1 in the trigeminal system: Relevance to migraine pathophysiology // *Cephalalgia.* 2018. V. 38. № 5. P. 833–845. <https://doi.org/10.1177/0333102417712719>
38. *Klein A.H., Iodi Carstens M., McCluskey T.S. et al.* Novel menthol-derived cooling compounds activate primary and second-order trigeminal sensory neurons and modulate lingual thermosensitivity // *Chem. Senses.* 2011. V. 36. № 7. P. 649–658. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjr029>
39. *Knowlton W.M., Palkar R., Lippoldt E.K. et al.* A sensory-labeled line for cold: TRPM8-expressing sensory neurons define the cellular basis for cold, cold pain, and cooling-mediated analgesia // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 7. P. 2837–2848. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1943-12.2013>
40. *Kraya T., Schulz-Ehlbeck M., Burow P., Watzke S., Zierz S.* Prevalence and characteristics of headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus (HICS): A cross-sectional study // *Cephalalgia.* 2020. V. 40. № 3. P. 299–306. <https://doi.org/10.1177/0333102419884938>
41. *Kurose M., Meng I.D.* Corneal dry-responsive neurons in the spinal trigeminal nucleus respond to innocuous cooling in the rat // *J. Neurophysiol.* 2013a. V. 109. № 10. P. 2517–2522. <https://doi.org/10.1152/jn.00889.2012>
42. *Kurose M., Meng I.D.* Dry eye modifies the thermal and menthol responses in rat corneal primary afferent cool cells // *J. Neurophysiol.* 2013b. V. 110. № 2. P. 495–504. <https://doi.org/10.1152/jn.00222.2013>
43. *Li Z., Zhang H., Wang Y. et al.* The distinctive role of menthol in pain and analgesia: Mechanisms, practices, and advances // *Front. Mol. Neurosci.* 2022. V. 15. № 1006908. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1006908>
44. *Ling Y.H., Chen S.P., Fann C.S., Wang S.J., Wang Y.F.* TRPM8 genetic variant is associated with chronic migraine and allodynia // *J. Headache Pain.* 2019. V. 20. № 115. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1064-2>
45. *Liu Y., Mikrani R., He Y. et al.* TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. V. 882. № 173312. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173312>
46. *Luo Y., Suttle A., Zhang Q., Wang P., Chen Y.* Transient Receptor Potential (TRP) Ion Channels in Orofacial Pain // *Mol. Neurobiol.* 2021. V. 58. № 6. P. 2836–2850. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02284-2>
47. *Mages S., Hensel O., Zierz A.M., Kraya T., Zierz S.* Experimental provocation of ‘ice-cream headache’ by ice cubes and ice water // *Cephalalgia.* 2017. V. 37. № 5. P. 464–469. <https://doi.org/10.1177/0333102416650704>
48. *Martín-Escura C., Medina-Peris A., Spear L.A. et al.* β-Lactam TRPM8 Antagonist RGM8-51 Displays Antinociceptive Activity in Different Animal Models // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 5. P. 2692. <https://doi.org/10.3390/ijms23052692>
49. *Mattsson P.* Headache caused by drinking cold water is common and related to active migraine // *Cephalalgia.* 2001. V. 21. № 3. P. 230–235. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2001.00211.x>
50. *McKemy D.D., Neuhauser W.M., Julius D.* Identification of a cold receptor reveals a



- general role for TRP channels in thermosensation // *Nature*. 2002. V. 416. № 6876. P. 52–58. <https://doi.org/10.1038/nature719>
51. *Melanaphy D., Johnson C.D., Kustov M.V. et al.* Ion channel mechanisms of rat tail artery contraction-relaxation by menthol involving, respectively, TRPM8 activation and L-type Ca<sup>2+</sup> channel inhibition // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016. V. 311. № 6. H1416–H1430. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00222.2015>
  52. *Nisar A., Ahmed Z., Yuan H.* Novel Therapeutic Targets for Migraine // *Biomedicines*. 2023. V. 11. № 2. 569. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020569>
  53. *Oz M., El Nebrisi E.G., Yang K.S., Howarth F.C., Al Kury L.T.* Cellular and Molecular Targets of Menthol Actions // *Front. Pharmacol.* 2017. V. 8. № 472. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00472>
  54. *Özyürek H., Koray Bayrak I., Yayici Köken Ö.* Ice Cream Headache: Cerebral Blood Flow Evaluation // *Turk. Arch. Pediatr.* 2021. V. 56. № 4. P. 405–406. <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2021.20247>
  55. *Peier A.M., Moqrich A., Hergarden A.C. et al.* A TRP channel that senses cold stimuli and menthol // *Cell*. 2002. V. 108. № 5. P. 705–715. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00652-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00652-9)
  56. *Rafieian-Kopaei M., Hasanpour-Dehkordi A., Lorigooini Z. et al.* Comparing the Effect of Intranasal Lidocaine 4% with Peppermint Essential Oil Drop 1.5% on Migraine Attacks: A Double-Blind Clinical Trial // *Int. J. Prev. Med.* 2019. V. 10. P. 121. [https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM\\_530\\_17](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_530_17)
  57. *Ren L., Dhaka A., Cao Y.Q.* Function and postnatal changes of dural afferent fibers expressing TRPM8 channels // *Mol. Pain*. 2015. V. 11. № 37. <https://doi.org/10.1186/s12990-015-0043-0>
  58. *Robbins A., Kurose M., Winterson B.J., Meng I.D.* Menthol activation of corneal cool cells induces TRPM8-mediated lacrimation but not nociceptive responses in rodents // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012. V. 53. № 11. P. 7034–7042. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10025>
  59. *Rossi A., Caro G., Fortuna M.C. et al.* Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Alopecia // *Dermatol. Pract. Concept*. 2020. V. 10. № 3. e2020074. <https://doi.org/10.5826/dpc.1003a74>
  60. *Selekler H.M., Erdogan M.S., Budak F.* Prevalence and clinical characteristics of an experimental model of ‘ice-cream headache’ in migraine and episodic tension-type headache patients // *Cephalalgia*. 2004. V. 24. № 4. P. 293–297. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00674.x>
  61. *Shibata M., Tang C.* Implications of Transient Receptor Potential Cation Channels in Migraine Pathophysiology // *Neurosci. Bull.* 2021. V. 37. № 1. P. 103–116. <https://doi.org/10.1007/s12264-020-00569-5>
  62. *Silva D.F., de Almeida M.M., Chaves C.G. et al.* TRPM8 Channel Activation Induced by Monoterpenoid Rotundifolone Underlies Mesenteric Artery Relaxation // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 11. e0143171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143171>
  63. *Silva D.F., Wenceslau C.F., Mccarthy C.G. et al.* TRPM8 channel activation triggers relaxation of pudendal artery with increased sensitivity in the hypertensive rats // *Pharmacol. Res.* 2019. V. 147. № 104329. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104329>
  64. *Silva H.* Current Knowledge on the Vascular Effects of Menthol // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. № 298. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00298>
  65. *Singh R.K., Martinez A., Baxter P.* Head cooling for exercise-induced headache // *J. Child. Neurol.* 2006. V. 21. № 12. P. 1067–1068. <https://doi.org/10.1177/7010.2006.00227>
  66. *Siokas V., Liampas I., Aloizou A.M. et al.* Deciphering the Role of the rs2651899, rs10166942, and rs1172113 Polymorphisms in Migraine: A Meta-Analysis // *Medicina (Kaunas)*. 2022. V. 58. № 4. 491. <https://doi.org/10.3390/medicina58040491>
  67. *Sleigh J.W.* Ice cream headache. Cerebral vasoconstriction causing decrease in arterial flow may have role // *BMJ*. 1997. V. 315. № 7108. P. 609. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7108.609a>
  68. *Sokolov A.Y., Mengal M., Berkovich R.* Menthol dural application alters meningeal arteries tone and enhances excitability of trigeminocervical neurons in rats // *Brain Res.* 2024. V. 1825. № 148725. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148725>
  69. *Spekker E., Körtési T., Vécsei L.* TRP Channels: Recent Development in Translational Research and Potential Therapeutic Targets in Migraine // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 24. № 1. 700. <https://doi.org/10.3390/ijms24010700>
  70. *Sprouse-Blum A.S., Gabriel A.K., Brown J.P., Yee M.H.* Randomized controlled trial: targeted neck cooling in the treatment of the migraine patient // *Hawaii J. Med. Public Health*. 2013. V. 72. № 7. P. 237–241.
  71. *St Cyr A., Chen A., Bradley K.C. et al.* Efficacy and Tolerability of STOPAIN for a Migraine Attack // *Front. Neurol.* 2015. V. 6. P. 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00011>
  72. *Ucler S., Coskun O., Inan L.E., Kanatli Y.* Cold Therapy in Migraine Patients: Open-label, Non-controlled, Pilot Study // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2006. V. 3. № 4. P. 489–493. <https://doi.org/10.1093/ecam/nel035>
  73. *Uğurlu Y.K., Enç N.* The effect of local cold compresses for nitroglycerin-induced headache: An observational pretest-posttest study // *Nurs. Crit. Care*. 2023. V. 28. № 6. P. 1097–1105. <https://doi.org/10.1111/nicc.12823>
  74. *Vanderpol J., Bishop B., Matharu M., Glencorse M.* Therapeutic effect of intranasal evaporative cooling in

- patients with migraine: a pilot study // *J. Headache Pain*. 2015. V. 16. № 5.  
<https://doi.org/10.1186/1129-2377-16-5>
75. *Vinuela-Fernandez I., Sun L., Jerina H. et al.* The TRPM8 channel forms a complex with the 5-HT(1B) receptor and phospholipase D that amplifies its reversal of pain hypersensitivity // *Neuropharmacology*. 2014. V. 79. P. 136–151.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.11.006>
76. *Wei C., Kim B., McKemy D.D.* Transient receptor potential melastatin 8 is required for nitroglycerin- and calcitonin gene-related peptide-induced migraine-like pain behaviors in mice // *Pain*. 2022. V. 163. № 12. P. 2380–2389.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002635>
77. *Yang C., Yamaki S., Jung T. et al.* Endogenous Inflammatory Mediators Produced by Injury Activate TRPV1 and TRPA1 Nociceptors to Induce Sexually Dimorphic Cold Pain That Is Dependent on TRPM8 and GFR $\alpha$ 3 // *J. Neurosci*. 2023. V. 43. № 15. P. 2803–2814.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2303-22.2023>
78. *Yin Y., Wu M., Zubcevic L. et al.* Structure of the cold- and menthol-sensing ion channel TRPM8 // *Science*. 2018. V. 359. № 6372. P. 237–241.  
<https://doi.org/10.1126/science.aan4325>
79. *Zanotto K.L., Merrill A.W., Carstens M.I., Carstens E.* Neurons in superficial trigeminal subnucleus caudalis responsive to oral cooling, menthol, and other irritant stimuli // *J. Neurophysiol*. 2007. V. 97. № 2. P. 966–978.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00996.2006>
80. *Zhao C., Xie Y., Xu L. et al.* Structures of a mammalian TRPM8 in closed state // *Nat. Commun*. 2022. V. 13. № 3113.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-30919-y>
81. *Zierz A.M., Mehl T., Kraya T., Wienke A., Zierz S.* Ice cream headache in students and family history of headache: a cross-sectional epidemiological study // *J. Neurol*. 2016. V. 263. № 6. P. 1106–1110.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-016-8098-z>
82. *Zong G.F., Deng R., Yu S.Y. et al.* Thermo-Transient Receptor Potential Channels: Therapeutic Potential in Gastric Cancer // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. V. 23. № 23. P. 15289.  
<https://doi.org/10.3390/ijms232315289>

## TRPM8 Channels, Cold and Headache: Data of Experimental and Clinical Studies

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

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

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

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

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

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

**Abstract** – Different types of headaches, including migraine, may have a causal relationship with cold exposure, and this relationship can be either positive or negative, i.e. cold can both provoke and alleviate cephalgia. Various representatives of the transient receptor potential ion channel superfamily, in particular TRPM8, act as molecular thermoreceptors that provide signal transduction in the response to low temperatures. These channels, which are known to mediate the normal cold sensation and play a role in both cold-induced pain and cryoanalgesia, are often considered as a promising target for the development of principally new anti-migraine drugs. This review summarizes recently obtained data on the TRPM8 structure and function, and their role in the pathogenesis of migraine, as well as discusses the intriguingly inconsistent results of studying TRPM8 agonists and antagonists in experimental headache models and clinical trials. Analyzing data from various studies allows to conclude that TRPM8 activation can be both pro- and antinociceptive; this correlates with the reported dual effect of cold exposure on the induction and resolution of headaches, leaving open the question on the vector of the TRPM8 pharmacological modulation required to produce anticephalgic effect.

*Keywords:* headache, migraine, cold, TRPM8 channels, trigeminal nerve, menthol, icilin