

ГЕНЕТИКА И СИСТЕМНАЯ БИОЛОГИЯ МИГРЕНИ: ЧТО МЫ ЗНАЕМ СЕГОДНЯ?

Климов Е.А.^{1,2}, Наумова Е.А.¹, Кокаева З.Г.¹, Зайцева А.И.¹, Рудько О.И.¹, Соболев В.В.³, Скоробогатых К.В.⁴, Сергеев А.В.⁵, Азимова Ю.Э.^{4,6}

¹ ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, биологический факультет, Российская Федерация, 119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12; ² ФГБНУ «Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий», Российская Федерация, 127422, Москва, ул. Костякова, д. 12, стр.4; ³ ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской Академии Наук», Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4; ⁴ ООО «Университетская клиника головной боли». 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; ⁵ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ⁶ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

klimov_eugeney@mail.ru

По данным ВОЗ мигрень является одной из ведущих причин потери трудоспособности (9 место, среди женщин – 3 место). Распространённость мигрени в мире за 1 год среди взрослого населения составляет в среднем от 10-15%. В России цифры распространённости мигрени выше – 20.3%, а ежегодные косвенные расходы по причине первичных головных болей составляют более 1.5 трлн. руб. [1]. Таким образом, мигрень является не только медицинской, но и экономической проблемой. При этом диагноз «мигрень» до сих пор является исключительно клиническим, и любые диагностические тесты направлены лишь на исключение других причин головной боли [2].

Цель работы – системное исследование молекулярно-генетических механизмов патогенеза мигрени. Задачи: 1) провести глубокий анализ литературы по генетике мигрени, 2) смоделировать молекулярные сигнальные пути патогенеза, 3) провести ассоциативные исследования с участием ключевых генов, 4) оценить роль исследуемых генов в формировании клинических характеристик заболевания.

Методы и пациенты. Анализ литературных источников проводили с использованием сервиса TargetInsight (<https://demo.elseviertextmining.com/>). Построение схем сигнальных путей проводили в программе Pathway Studio 9 (Elsevier). Поиск ассоциаций с выбранными генами (33 гена, 31 SNP) осуществляли методом ПЦР-ПДРФ, аллель-специфичной ПЦР, ПЦР в реальном времени. В исследование включено 146 пациентов с клинически подтверждённым диагнозом «мигрень» и 365 необследованных человек контрольной выборки (популяционный контроль).

Результаты. Проанализированы описанные в литературе данные о связанных с мигренью полиморфных вариантов генов [3] и белках с изменённой экспрессией. Построены схемы сигнальных путей наследственных форм мигрени (гемиплегическая мигрень) и гипотетические схемы сигнальных путей патогенеза «классической» мигрени. Показана ассоциация исследуемых генов с мигренью (двусторонний критерий Фишера, $p < 0.05$): *ACE* (rs4646994), *CKBR* (rs1805000), *COMT* (rs4680), *MIR22* (rs6502892), *MTHFD1* (rs2236225), *MTHFR* (rs1801133, rs1801131), *NOS3* (rs2070744), *SHMT1* (rs1979277). Выявлены комплексные генотипы исследованных генов, ассоциированные с мигренью. Показана связь замен в исследованных генах с формированием клинической картины мигрени.

Таким образом, наше исследование позволило выявить ключевые белки патогенеза мигрени и оценить роль полиморфных вариантов кодирующих их генов в развитии заболевания и формировании его клинической картины.

1. Ayzenberg I. et al., Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. // 2014, Eur. J. Neurol., V.21, №5, P.758-765.
2. Осипова В.В. и др., Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. // 2012, Анналы клинической и экспериментальной неврологии, Т.6, №2, С.16-21.
3. Kondratieva N. et al., Biomarkers of migraine: Part 1 – Genetic markers. // 2016, J. Neurol. Sci., V.369, P.63-76.