

Кондратьева Н.С.¹, Анучина А.А.¹, Кокаева З.Г.¹, Наумова Е.А.¹, Азимова Ю.Э.^{2,3},
Сергеев А.В.^{2,4}, Скоробогатых К.В.², Табеева Г.Р.^{2,4}, Климов Е.А.^{1,5*}

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова», 119991, Москва, Ленинские горы, д.1; e-mail: klimov_eugene@mail.ru

² — Университетская клиника головной боли, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, д.2, к.1

³ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121099, Москва, Новый Арбат, 32

⁴ — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

⁵ — ООО «Университетская диагностическая лаборатория», 119331, Москва, пр-т Вернадского, д.29, к.7

В настоящее время мигрень занимает 9-е место в списке ведущих причин нетрудоспособности населения. В России распространенность мигрени почти в два раза превышает мировые показатели и наносит немалый ущерб экономике государства. Несмотря на почти вековую историю изучения мигрени, наука до сих пор не может объяснить многие случаи возникновения приступов. Это вызывает затруднения и при постановке диагноза, и при лечении — терапия пациентов с мигренью недостаточно эффективна. Одним из направлений исследований сегодня является поиск биомаркеров мигрени, подтверждающих диагноз. В данном обзоре мы попытались обобщить имеющиеся на сегодняшний день результаты работ, направленных на поиск генетических маркеров мигрени.

Ключевые слова: мигрень, гены, полиморфизм

Введение

Мигрень, сейчас является одной из ведущих причин потери трудоспособности (9-е место, по данным Всемирной Организации Здравоохранения — ВОЗ), сопоставимой с такими заболеваниями как онкологическая патология, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др. У женщин показатель потери трудоспособности вследствие мигрени занимает 3-е место. По данным эпидемиологических исследований, распространенность мигрени в мире за 1 год среди взрослого населения составляет в среднем от 10,2% [1] до 14,7% [2]. В России показатели распространенности мигрени превышают мировые показатели почти в 1,5—2 раза — 20,3%, а ежегодные косвенные расходы (потеря дней трудоспособности) по причине первичных головных болей в целом составляют 22,8 млрд долл. США (1,75% от валового внутреннего продукта России) [3]. Таким образом, мигрень является не только медицинской, но и значимой экономической проблемой.

До сих пор диагноз «мигрень» является исключительно клиническим, и любые диагностические тесты направлены лишь на исключение других причин головной боли [4]. Существуют и проблемы терапии мигрени — несмотря на наличие на рынке как традиционных анальгетиков, так и специфических противомигренозных препаратов, терапия пациентов с мигренью все еще недостаточно эффективна. Так, специфические противомигренозные средства (триптаны) купируют лишь два приступа из трех, а средства для профилактики мигренозных атак считаются эффективными, если снижают частоту атак на 50% и более. Значимой клинической

проблемой является хронизация приступов мигрени и развитие хронической ежедневной головной боли, которая возникает у 1% пациентов [5]. При этом около 10% пациентов с мигренью в популяции и 40—60% пациентов, обращающихся в специализированные центры головной боли, являются резистентными к стандартной терапии [6]. Лечение таких больных является наиболее затратным.

Таким образом, поиск биомаркеров мигрени, подтверждающих данный диагноз, а не опровергающих другие, является ведущим в данном научном направлении. В данном обзоре мы постарались обобщить имеющуюся на сегодняшний день информацию об исследованиях, направленных на поиски генетических маркеров мигрени.

Наследование мигрени

Существенную роль в возникновении мигрени играют наследственные факторы [7]. У родственников больных мигрень встречается значительно чаще, чем в популяции; при наличии мигрени у обоих родителей риск заболевания потомков достигает 60—90% (тогда как в контрольной группе — 11%), при этом лидирующая роль принадлежит матери: риск заболевания детей — 72%.

Длительные исследования показали семейную агрегацию симптомов мигрени, и в некоторых случаях позитивная семейная история (наличие заболеваний в семейном анамнезе) является диагностическим критерием мигрени. Исследования монозиготных и дизиготных близнецов также выявили наличие существенной гене-

тической компоненты в развитии мигрени: у монозиготных близнецов, страдающих мигренью, значение конкордантности в 1,5–2 раза выше, чем у дизиготных близнецов [8–9]. Большое исследование, включающее около 30 000 пар близнецов, показало, что наследственность и факторы окружающей среды вносят приблизительно одинаковый вклад в развитие мигрени [10]. Исследования близнецов, выросших вместе или по отдельности, показали, что общие факторы окружающей среды играют второстепенную роль [11–12].

Косвенным доказательством наличия генетической основы патогенеза мигрени могут также служить различия в представленности мигрени в популяциях — они могут быть обусловлены разницей в частотах аллелей между популяциями. По данным зарубежных исследователей [13–14] генетический компонент в мигрени с аурой выше, чем в мигрени без ауры. Некоторые авторы определяют мигрень как полигенное многофакторное заболевание [15, 16].

На данный момент считается, что наследуется не сама болезнь, а предрасположенность к реагированию на внешние раздражители нервной и сосудистой системами.

Моногенные мигренозные синдромы

В данном разделе представлены редко встречающиеся неврологические расстройства, в которых приступы мигрени являются частью более широкого клинического спектра и могут рассматриваться как моногенные подтипы мигрени. Эти подтипы могут помочь в идентификации и понимании патофизиологических механизмов мигрени.

Синдром CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) — это церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, характеризующаяся повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, с выраженной гиперинтенсивностью белого вещества, эпилептическими припадками, снижением когнитивных способностей, депрессией и другими психоневрологическими симптомами. Мигрень, в особенности с аурой, является характерной особенностью более чем у трети пациентов, по крайней мере, на десять лет предшествующей другим симптомам [17]. Синдром CADASIL вызывается мутациями в гене *NOTCH3*, который кодирует рецептор NOTCH3 и играет ключевую роль в функционировании гладкомышечных клеток в стенках мелких артерий и артериол головного мозга [18]. Мутации приводят к дисфункции сигнального пути, который регулирует развитие сосудов в процессе эмбриогенеза и поддерживает структурную/функциональную стабильность кровеносных сосудов у взрослых [19–20]. Специфичной особенностью синдрома CADASIL является накопление NOTCH3-рецептора из-за его медленного выведения.

Это приводит к образованию гранулярных осмиофильных депозитов, оказывает воздействие на мелкие сосуды и вызывает снижение адгезии клеток и их гибель, перерождение клеток гладких мышц в среднем слое и фиброз [21]. Таким образом, синдром CADASIL может быть вызван сосудистой дисфункцией, результатом которой является гибель гладкомышечных клеток сосудов и дегенерация самой структуры сосуда.

Митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз и инсульт-подобные эпизоды (Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS). Заболевание вызывается мутациями в нескольких митохондриальных генах, наиболее часто в гене *MTTL1*, кодирующим митохондриальную тРНК для лейцина (транзиция А на Г нуклеотид в положении 3243), и характеризуется эпилептическими припадками, инсульт-подобными эпизодами и лактат-ацидозом [22]. Типичная картина синдрома MELAS включает в себя эпилептические припадки с нейровизуализационными проявлениями корковых инфарктов, которые часто сочетаются с мигрень-подобными головными болями; а также гемипарез, гемипарез, корковую слепоту, эпизодическую рвоту и низкорослость. Системные проявления могут включать в себя сердечные, почечные, эндокринные, желудочно-кишечные нарушения [23].

Церебральная наследственная ангиопатия с сосудистой ретинопатией и внутренней дисфункцией органов (CHARIOT, Cerebral hereditary angiopathy with vascular retinopathy and internal organ dysfunction) — это прогрессирующее системное заболевание мелких сосудов, вызываемое мутациями в гене *TREX1* [24–25]. Ген *TREX1* расположен на 3p21 хромосоме человека и кодирует форму ДНКазы III (3' экзонуклеаза репарации) — автономную, непротективную 3'-5' ДНК-специфичную экзонуклеазу [26]. Этот фермент, локализован в перинуклеарной области клетки, играющей фундаментальную роль в гранзим А-опосредованной клеточной смерти, и, когда мутирует, косвенно активирует аутоиммунную реакцию против двухцепочечной ДНК из гибнущих клеток [27]. Главные особенности этого заболевания — прогрессирующая слепота из-за сосудистой ретинопатии, очаговые и общемозговые неврологические симптомы, связанные с церебральным отеком и поражениями белого вещества, и преждевременная смерть. Дополнительные симптомы, такие, как мигрень и синдром Рейно наблюдаются более чем у половины пациентов и почти на десять лет предшествуют другим симптомам [25–28].

У пациентов с **синдромом семейной расширенной фазы сна** (FASPS, familial advanced sleep-phase syndrome) выявлены серьезные нарушения в цикле сна-бодрствования и других циркадных ритмах. Заболевание вызывается миссенс мутациями в гене *CSNK1D*, кодиру-

ющем казеинкиназу Iδ (CK1δ), которая участвует в фосфорилировании белка циркадных ритмов Per2 [29—31]. В двух независимых семьях у 9 из 11 пациентов с синдромом семейной расширенной фазы сна и мигренью с аурой наблюдались мутации гена *CSNK1D* [29]. При скрининге двух семей с мигренью с аурой и FASPS идентифицированы две миссенс-мутации (с.44Т>А и с.46Н>R) в гене *CSNK1D*, приводящие к снижению активности фермента [30]. Мыши, несущие мутацию T44A (*Csnk1d*) имеют пониженный порог для распространяющейся корковой депрессии, сопровождаемой увеличением спонтанной и индуцированной активацией сигнального пути кальция в астроцитах [29].

COL4A1-родственные синдромы. Ген *COL4A1* кодирует альфа-1 субъединицу коллагена типа IV. Мутации в этом гене могут привести к ряду аутосомно-доминантных расстройств с перекрывающимися характеристиками, включающими перинатальное кровоизлияние с порэнцефалией [32—35] и заболевание мелких сосудов, ведущее к кровоизлиянию и гемипарезам в детском или взрослом возрасте [36]. Ассоциация мутаций в гене *COL4A1* с мигренью может представлять случайную находку, несмотря на то, что 10 из 52 носителей мутации в гене *COL4A1* имеют подтвержденную мигрень (с аурой или без) [35].

Семейная (СГМ) и спорадическая гемиплегическая мигрень (Familial and sporadic hemiplegic migraine) характеризуются приступами мигрени, которые сочетаются с преходящей односторонней моторной слабостью. Аура, головная боль, и связанные с ними симптомы идентичны, и атаки могут быть вызваны схожими триггерными факторами; при лечении и профилактике используются одни и те же препараты. У 75% пациентов с СГМ гемиплегические приступы могут чередоваться с эпизодами мигрени без моторной слабости. СГМ и мигрень чаще наблюдаются у женщин, а распространенность мигрени выше у родственников первой степени. Пациенты с СГМ также могут иметь дополнительные преходящие и персистирующие неврологические нарушения, такие как атаксия, эпилепсия, когнитивные расстройства, потеря сознания [37].

СГМ генетически неоднородны. Выделяют 5 типов СГМ:

- 1) СГМ 1 типа — миссенс-мутации в гене *CACNA1A* (50—75% семей) [15, 38];
- 2) СГМ 2 типа — в основном делеции и сдвиг рамки считывания в гене *ATP1A2* (от 20% до 30% случаев) [39];
- 3) СГМ 3 типа — мутации в гене *SCN1A* на 2q24 [40];
- 4) СГМ 4 типа — мутации в гене *CACNA1E* в районе 1q25-q31 [41];
- 5) СГМ, вызванная мутациями в других генах: *SLC1A3* [42], *SLC4A4* [43], *PRR2* [44].

Ассоциативные исследования

Подходы к изучению генов-кандидатов широко используются для изучения генетики мигрени. Для значительного числа генов проводились повторные исследования, в результате которых ассоциации либо подтверждались, либо опровергались. Тем не менее, исследования генов-кандидатов остаются интересными, так как они могут раскрыть вклад общих генетических вариантов в комплексный фенотип конкретных этнических групп, особенно генетических изолятов. Гены-кандидаты ранее были сгруппированы в четыре функциональных семейства генов, а именно: неврологические, сосудистые, гормональные, воспалительные гены [45].

I. Гены, участвующие в работе нервной системы

К этой категории в основном относятся гены-кандидаты, продукты которых необходимы для функционирования нервной системы:

1) ионные каналы. Например, гены, кодирующие кальциевые (*CACNA1A*, *CACNB2*, *CACNB4*) или калиевые (*KCNAB3*, *KCNB2*, *KCNGB4*, *KCNJ10*, *KCNK18*, *KCNN3*) каналы;

2) субъединицы Na⁺/K⁺-АТФазы;

3) молекулы, участвующие в синтезе, высвобождении и связывании нейропептидов (ген кальцитонин-родственного пептида) или нейротрансмиттеров (глутамата, ГАМК, дофамина, серотонина), относящихся к нейрональному возбуждению и/или ноцицепции.

Некоторые ассоциативные исследования «случай-контроль» дали положительные результаты для генов *DBH*, *DDC*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *GRI1A*, *GRI3A*, *HTR2*, *5-HTTLPR*, *MAOA*, *SLC6A3*, *SLC6A4*, *BDNF*, хотя результаты большинства исследований были неоднозначными, особенно для первых двух семейств генов [46—54]. Тем не менее, тщательный скрининг 150 генов, экспрессирующихся в мозге и участвующих в ионном гомеостазе (каналы, транспортеры, антипортеры, и вспомогательные субъединицы), позволил идентифицировать три гена, кодирующих калиевые каналы, ассоциированные с мигренью, а именно *KCNK18*, *KCNGB4* и *KCNAB3* [55]. *KCNK18* является особенно интересным с точки зрения его экспрессии в тригеминальном и дорсальном корешковом ганглиях, а его связь с мигренью с аурой также обнаружена с помощью анализа сцепления.

II. Васкулярные гены

Ассоциативные исследования генов, участвующие в регулировании кровяного давления, эндотелиально-клеточной функции, вазоконстрикции (сужение кровеносных сосудов) и вазодилатации (расширение сосудов) привели к более однозначным положительным результатам. Многие васкулярные гены, ассоциированные с мигренью, также представляют риск развития инсульта и сердечных заболеваний [56—58]. Общие функ-

циональные варианты в нескольких васкулярных генах могут предрасполагать к мигрени, в то же время, влияя на тип и частоту приступов [58]:

1. Ангиотензинпревращающий фермент (ACE) играет ключевую роль в поддержании кровяного давления и давления сосудистой стенки. Гомозиготная делеция (DD) в гене *ACE* человека увеличивает ферментативную активность ACE и ассоциирована с частотой и продолжительностью атак мигрени с аурой [59–61].

2. В ряде исследований обнаружена ассоциация между вариантами гена 5-10-метилентетрагидрофолат редуктазы (*MTHFR*) и мигренью. *MTHFR* является ключевым компонентом реметилирования гомоцистеина в метионин и катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Мутации в гене *MTHFR* могут привести к гипергомоцистеинемии из-за снижения ферментативной активности. Несколько исследований с участием различных этнических групп [62–68] и нескольких недавних метаанализов [65–71] подтвердили вклад аллеля T677 гена *MTHFR* (rs1801133) в патогенез мигрени. Тем не менее, сообщалось, что отсутствие связи с вариантами гена *MTHFR* может быть связано с возрастом и селективным выживанием [72].

3. Ген *NOTCH3* кодирует трансмембранный рецептор, регулирующий развитие сосудов и дифференцировку в процессе эмбриогенеза, а также способствует целостности сосудов у взрослых [19–20]. В дополнение к редким мутациям в гене *NOTCH3*, приводящим к мигрени с аурой у больных с синдромом CADASIL, другие варианты ассоциированы с мигренью [73–77]. Следовательно, *NOTCH3* может играть более активную роль в патогенезе обычной мигрени без ауры.

4. Другие эндотелиальные гены, оцениваемые на ассоциацию с мигренью, кодируют эндотелин-1 (*EDN1*), рецепторы эндотелина типа A и B (*EDNRA* и *EDNRB*), индуцибельную NO-синтазу (*NOS2*), эндотелиальную NO-синтазу (*NOS3*), и сосудистый эндотелиальный фактор роста (*VEGF*) [56, 78–84]. В нескольких исследованиях обнаружена связь между аллелями гена *EDNRA* и мигренью, в том числе одно исследование с участием финских и немецких пациентов с мигренью показало ассоциацию мигрени с аурой с аллелем rs2048894 (*EDNRA*), особенно с возрастом начала заболевания <20 лет [78].

III. Гормоны и гены

Гены, контролирующие метаболизм эстрогена и прогестерона, теоретически могут быть ассоциированы с мигренью, и, по крайней мере, частично объяснить распределение по половому признаку, а также менструальную мигрень [85]. Тем не менее, результаты исследований генетических ассоциаций противоречивы, хотя есть и несколько положительных результатов [86–93]. В недавнем исследовании три гаплотипа рецептора эстрогена 1 (*ESR1*, estrogen receptor 1) были ассоциированы с заболеванием. Помимо гена *ESR1* ис-

следованы другие гормональные гены: рецептора эстрогена 2 (*ESR2*), рецептора прогестерона (*PGR*), рецептора андрогена (*AR*), рецептора фолликулостимулирующего гормона (*FSHR*), ядерного рецептора взаимодействующего белка 1 (*NR1P1*) и цитохрома P450 семейства 19 подсемейства A полипептида 1 (cytochrome P450 family 19 subfamily A polypeptide 1, *CYP19A1*). Тем не менее, метаанализ показал ассоциацию этих генов только с полиморфными вариантами с.594G > A и с.325C > G гена *ESR1*, различий между мигренью с аурой и мигренью без ауры не найдено [93].

IV. Воспаление и гены

При исследовании на животных и на человеке предполагается, что воспаление и компоненты иммунной системы могут играть важную роль в патогенезе мигрени. В случае с распространяющейся корковой депрессией (РКД), например, этот процесс вызывает местное нейрогенное воспаление с активацией тучных клеток и макрофагов, сопровождающееся высвобождением провоспалительных цитокинов, в конечном итоге приводящее к сенситизации менингеальных ноцицептивных нервных окончаний [94]. Для генов *COX-2*, *HLA-DRB1*, *LTA*, *TNFA*, *TNFB*, *TNFRSF1B* найдены положительные ассоциации с мигренью [95–101].

Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS)

К настоящему времени проведено шесть GWAS, предметом изучения которых явилась мигрень:

1. Первое GWAS было подготовлено Международным консорциумом генетики головной боли (International Headache Genetics Consortium, IHGC) в 2010 г. Anttila с соавторами проводили двухэтапное ассоциативное исследование на шести клинических и одной популяционной европейских выборках [102]. При сравнении 2748 пациентов с мигренью из трёх европейских клиник головной боли (Финляндии, Германии и Дании) и контрольной выборки (n = 10747) был идентифицирован минорный аллель rs1835740 на хромосоме 8q22.1, ассоциированный с мигренью. Эта ассоциация была получена у 3202 пациентов и 40 062 чел. из группы контроля, и было показано, что риск развития мигрени увеличивается на 18% при наличии минорного аллеля rs1835740, с более сильным эффектом при мигрени с аурой, чем при мигрени без ауры. Эта замена находится между генами *MTDH* и *PGCP*.

Интересно, что эти гены могут одновременно участвовать в гомеостазе глутамата. В культивированных нейронах, *MTDH* (метахерин) подавляет транскрипцию гена *EAAT2*, продукт которого является основным транспортером глутамата в астроцитах: это, в свою очередь, определяет повышение концентрации глутамата в синаптической щели из-за задержки удаления глута-

мата, тем самым снижая порог для РКД, которая играет большую роль в патофизиологии мигрени [103—104]. Тем не менее, в последующих исследованиях не удалось подтвердить связь гена *MTDH* с мигренью [105—107], хотя его роль в формировании клинических характеристик мигрени [106] и участие в патогенезе других типов головной боли [107] была показана.

2. Выборка последующего популяционного GWAS состояла только из женщин и включала 5122 пациенток и 18 108 чел. из группы контроля [108].

Замены rs2651899 (локус 1p36.32, ген *PRDM16*), rs2078371 (локус 1p13.2), rs10166942 (локус 2q37.1, ген *TRPM8*), rs17172526 (локус 7p14.2, ген *SEPT7*), rs2203834 (локус 8p22, ген *C8orf79*), rs13290757 (локус 9q33.3), rs11172113 (локус 12q13.3, ген *LRP1*) показали ассоциацию с мигренью на первом этапе исследования. Ассоциация была подтверждена для трёх из семи замен в повторном анализе трёх выборок и при комбинации выборок из начального этапа и повторного анализа (rs2651899, rs10166942 и rs11172113). Ни для одной из трёх замен не показана ассоциация с типом мигрени (с аурой или без ауры), и с клиническими особенностями мигрени. Ген *TRPM8* экспрессируется в сенсорных нейронах и нейронах спинномозгового ганглия. Этот ген кодирует холод- и ментол-активированные ионные каналы и принимает участие в формировании боли, индуцированной холодом [109]. Изучение роли гена *TRPM8* на моделях животных с нейропатической болью также подтверждает функциональную связь с мигренью [110]. Ген *LRP1* экспрессируется в ткани мозга и во многих других тканях [31], модулирует синаптическую передачу и взаимодействует с глутаматергическими NMDA-рецепторами. *PRDM16* является плеiotропным геном, важным как для черепно-лицевого развития, жировой детерминации, так и для пролиферации кардиомиоцитарных, нервных и лейкоцитарных клеток-предшественников [111]. Показано, что ген-гомолог мыши *Prdm16* действует как негативный регулятор TGF- β (ген *TGFBR2*, является также геном-кандидатом мигрени) [112]. Ассоциация с геном *PRDM16*, но не с *LRP1* и *TRPM8* была недавно воспроизведена на китайской выборке ханьцев (Chinese Han) [113]. В то же время, ассоциация с генами *LRP1* и *TRPM8* была обнаружена в Дании и Исландии на выборке, включающей 2523 пациентов и 38 170 чел. из группы контроля, а метаанализ подтвердил ассоциацию для всех трёх локусов [114].

3. Ligthart с соавторами провели метаанализ GWAS мигрени, в работе исследовались шесть европейских выборок из Голландско-Исландского консорциума генетики мигрени (Dutch Icelandic migraine genetics consortium), включающих 2446 пациентов и 8534 чел. из группы контроля [115]. 32 SNP показали слабую ассоциацию с мигренью. Лучший результат получен для rs9908234, локализованного в гене рецептора фактора роста нервов (*NGFR*). Однако данная ассоциация не была повторена в трёх выборках из Нидерландов и Австралии. При по-

вторном анализе 18 SNP на двух выборках ассоциация не была воспроизведена. В ходе данного исследования подтверждена ассоциация между мигренью и геном матадхерина (*MTDH*), идентифицированного в первом GWAS.

4. Freilinger с соавторами попытались найти SNP, ассоциированные с МО, и провели GWAS, включающее 2326 пациентов с МО и 4580 здоровых лиц из популяции Германии и Нидерландов [116]. Проверку ассоциации проводили дополнительно на четырёх независимых европейских повторных выборках, включающих 2508 пациентов с мигренью с аурой и 2652 чел. из группы контроля. Лocus 1q22 содержал 6 SNP, значительная полногеномная ассоциация для которых была получена на первом этапе исследования. Ассоциация для rs1050316 и rs3790455 была воспроизведена на повторных выборках. Все ассоциированные SNP локализованы внутри гена фактора усилителя миоцитов 2D (*MEF2D*). Белок MEF2D является транскрипционным фактором, экспрессируется на высоком уровне в головном мозге, где регулирует дифференцировку нейронов и ограничивает возбуждение синапсов [117—118]. Принимая во внимание причастность глутаматергической нейротрансмиссии в РКД и патогенезе мигрени [103], а также повышение уровня глутамата в плазме у пациентов с мигренью [119], *MEF2D* может рассматриваться в качестве гена-кандидата мигрени. Лocus 3p24 содержит rs7640543, который показал ассоциацию на начальном этапе, в повторных выборках и полногеномную значимость в метаанализе объединённых выборок. Данный полиморфный вариант располагается в гене, кодирующим рецептор трансформирующего фактора роста- β (*TGFBR2*). Рецептор TGFBR2 участвует в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и продукции внеклеточного матрикса [120]. Миссенс-мутация p.Arg460His ассоциирована с мигренозными головными болями у 11 из 14 носителей мутации в большой родословной [121]. Лocus 6p24, rs9349379 достиг полногеномной значимости в метаанализе объединённых выборок. Данный SNP локализован в гене, кодирующем фосфатазу и регулятор актина 1 (*PHACTR1*). Продукт гена контролирует синаптическую активность и морфологию синапсов посредством регуляции связывания белков фосфатазы 1 и актина и вовлечён в функционирование эндотелиальных клеток [122—124]. Лocus 9p33, rs6478241 также достиг полногеномной значимости в метаанализе объединённых выборок. Замена rs6478241 локализована в гене *ASTN2*, являющемся членом семейства гена астроактина. Данный ген играет важную роль в глиально-направленной миграции, необходимой для развития ламинарной архитектуры корковых областей мозга [125]. Для двух SNP в локусе 2q37 показана полногеномная значимость в метаанализе, объединяющем все выборки (rs10166942 и rs17862920). Замены локализованы в гене *TRPM8*. В локусе 12q13 располагается rs11172113, пол-

ногеномная значимость которого была показана в метаанализе.

5. Сох с соавторами провели GWAS, проанализировав родословные изолированной популяции острова Норфолк с высокой распространённостью мигрени (25,5%) [126]. В ходе работы обнаружена ассоциация с заменой rs4807347, локализованной в гене *ZNF555*, кодирующем белок «цинковый палец 555», которая была подтверждена на независимой выборке (Women's Genome Health Study, WGHS). Это исследование также показало ассоциацию генов *ADARB2* (rs883248, rs2271275, rs1046914, rs10903399), *GRM7* (rs1391950 и rs11713183) и *HTR7* (rs2800143) с фенотипом мигрени в родословной Острова Норфолк. Гены *HTR7* и *GRM7* относятся к серотонинергической системе. Эти гены преимущественно экспрессируются в мозге, функционируют при наличии в клетке положительно активированной аденилатциклазы и могут играть роль в регуляции циркадных ритмов, нейроэндокринной функции и формировании аффективных расстройств поведения [127–128].

6. Выборка большого метаанализа составила 23 285 пациентов с мигренью и 95 425 в группе контроля [129]. В ходе исследования идентифицировано 12 локусов, ассоциированных с предрасположенностью к мигрени. Пять локусов не были ранее ассоциированы с мигренью (рядом с *AJAP1* — 1p36, рядом с *TSPAN2* — 1p13, внутри *FHL5* — 6q16, внутри *C7orf10* — 7p14 и рядом с *MMP16* — 8q21). Остальные локусы подтвердили предыдущие ассоциации с мигренью (*PRDM16*, *MED2D*, *TRPM8*, *TGFBR2*, *PHACTR1*, *ASTN2* и *LRP1*). Ген *FHL5* кодирует транскрипционный фактор, который регулирует цАМФ-зависимые элементы CREM и CREB6, играющие роль в синаптической пластичности и формировании памяти [130, 131]. Ген *c7orf10* (или *SUGCT*), кодирует сукцинил-КоА-глутарат-КоА трансферазу. Мутации в этом гене ассоциированы с фенотипически лёгкой или даже клинически бессимптомной формой глутаровой ацидурии типа III — редкой аномалией обмена веществ, ведущей к постоянной экскреции (выведению) глутаровой кислоты [132]. Ген *AJAP1* экспрессируется в мозге и ассоциирован с опухолевой инвазией и регуляцией металлопротеиназной активности [133]. Ген *TSPAN2*, член семейства тетраспанинов, кодирует белок клеточной поверхности, который опосредует передачу сигнала при регуляции клеточного развития, активации, росте и подвижности. Показано, что ген *TSPAN2* действует как регулятор металлопротеиназной активности [134, 135]. Белок, кодируемый геном *MMP16*, относится к семейству металлопротеиназ, члены которого широко экспрессируются в тканях человека и участвуют в разрушении межклеточного матрикса в нормальных физиологических процессах. Данный белок расщепляет белок LRP1, кодируемый другим геном-кандидатом мигрени [108].

Таким образом, в ходе проведённых GWAS с мигренью и последующих метаанализов были выявлены ассоциированные полиморфные варианты генов восприимчивости, которые можно объединить в пять путей:

- глутаматергическая нейротрансмиссия (rs1835740 — ген *MTDH*, rs11172113 — ген *LRP1*, rs3790455 — ген *MEF2D*);
- развитие синапсов и нейропластичность (rs6478241 — ген *ASTN2*, rs13208321 — ген *FHL5*);
- болевая чувствительность (rs10166942 — ген *TRPM8*);
- металлопротеиназы (rs10504861 — рядом с геном *MMP16*, rs10915437 — рядом с геном *AJAP1*, rs12134493 — рядом с геном *TSPAN2*);
- сосудистая система и метаболизм (rs4379368 — ген *C7orf10*, rs2651899 — ген *PRDM16*, rs9349379 — ген *PHACTR1*, rs7640543 — рядом с геном *TGFBR2*).

Общие варианты, показанные в нескольких GWAS, оказались очень ценными и подчеркнули роль глутаматергической трансмиссии в патогенезе мигрени, вероятно, лежащую в основе распространяющейся корковой депрессии и сенситизации ноцицептивных нервных окончаний [27].

Несмотря на то, что GWAS позволили выявить новые гены-кандидаты патогенеза мигрени, результаты этих исследований не приблизили нас к пониманию ее молекулярно-генетических основ.

Заключение

В связи с тем, что полиморфные варианты генов, видимо, не оказывают значимого влияния на патогенез мигрени по отдельности, а скорее всего, имеет место влияние комплексного генотипа на патогенез, трудно установить вклад полиморфных вариантов отдельных генов. Например, белок, кодируемый ассоциированным с мигренью геном *LRP1*, расщепляется металлопротеиназой, которая кодируется другим геном-кандидатом, *MMP16* [136]. Для большинства генов остаётся неясным их участие в развитии заболевания, так как их функции не связаны с имеющимися на сегодня данными о патогенезе мигрени: *TGFBR2*, *PHACTR1*, *C7orf10*, *ADARB2*, *ZNF555* и др.

Список литературы

1. Stovner L, Hagen K, Jensen R. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disability. *J Headache Pain*. 2013. Jan;10:14-1.
3. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A. et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur Neurol J*. 2014;21(5):758-765.
4. Осипова ВВ. Современные подходы к диагностике и лечению мигрени. *Вестник семейной медицины*. 2010;2:19-24.

5. Katsarava Z, Limmroth V. Is a combination of tramadol and acetaminophen effective for the treatment of acute migraine pain? *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(7):360-361.
6. Loder E. Migraine with aura and increased risk of ischaemic stroke. *BMJ*. 2009;27(339):b4380.
7. Азимова ЮЭ, Табеева ГР, Климов ЕА. Генетика мигрени. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;2(1):41-46.
8. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO. et al. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol*. 1999;45:242-246.
9. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO. et al. Migraine without aura: a population based twin study. *Ann Neurol*. 1999;46:606-611.
10. Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D. et al. Genetic and environmental in Xuences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res*. 2003;6:422-431.
11. Ziegler DK, Hur YM, Bouchard TJ Jr. et al. Migraine in twins raised together and apart. *Headache*. 1998;38:417-422.
12. Svensson DA, Larsson B, Waldenlind E, Pedersen NL. Shared rearing environment in migraine: results from twins reared apart and twins reared together. *Headache*. 2003;43:235-244.
13. Piterobon D and Striessing J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(5):386-398.
14. de Vries B, Freilinger T, Vanmolkot KR. et al. Systematic analysis of three FHM genes in 39 sporadic patients with hemiplegic migraine. *Neurology*. 2007;69:2170-2176.
15. de Vries B, Haan J, Frants RR. et al. Genetic Biomarkers for Migraine. *Headache*. 2006;46(7):1059-1068.
16. Lee H, Jen JC, Cha YH. et al. Phenotypic and Genetic Analysis of a Large Family With Migraine-Associated Vertigo. *Headache*. 2008;48(10):1460-1467.
17. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT. et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *Lancet*. 1995;346:934-939.
18. Joutel A, Corpechot C, Ducros A. et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*. 1996;383:707-710.
19. Iso T, Hamamori Y, Kedes L. Notch signaling in vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:543-553.
20. Alva JA, Iruela-Arispe ML. Notch signaling in vascular morphogenesis. *Curr Opin Hematol*. 2004;11:278-283.
21. Ishiko A, Shimizu A, Nagata E. et al. Notch3 ectodomain is a major component of granular osmiophilic material (GOM) in CADASIL. *Acta Neuropathol*. 2006;112:333-339.
22. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y. et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurology*. 2011;77:1965-1971.
23. Finsterer J. Inherited mitochondrial disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2012;942:187-213.
24. Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC. et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat Genet*. 2007;39:1068-1070.
25. Terwindt GM, Haan J, Ophoff RA. et al. Clinical and genetic analysis of a large Dutch family with autosomal dominant vascular retinopathy, migraine and Raynaud's phenomenon. *Brain*. 1998;121:303-316.
26. Ophoff RA, DeYoung J, Service SK. et al. Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. *Am J Hum Genet*. 2001;69:447-453.
27. Persico AM, Verdecchia M, Pinzone V. et al. Migraine genetics: current findings and future lines of research. *Neurogenetics*. 2015;16(2):77-95.
28. Stam AH, Haan J, van den Maagdenberg AM. et al. Migraine and genetic and acquired vasculopathies. *Cephalalgia*. 2009;29:1006-1017.
29. Xu Y, Padiath QS, Shapiro RE. et al. Functional consequences of a CK1delta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature*. 2005;434:640-644.
30. Brennan KC, Bates EA, Shapiro RE. et al. Casein kinase iδ mutations in familial migraine and advanced sleep phase. *Sci Transl Med*. 2013;5:1-11.
31. Lillis AP, Van Duyn LB, Murphy-Ullrich JE. et al. LDL receptor-related protein 1: unique tissue-specific functions revealed by selective gene knockout studies. *Physiol Rev*. 2008;88:887-918.
32. Gould DB, Phalan FC, Breedved GJ. et al. Mutations in COL4A1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science*. 2005;308:1167-1171.
33. Breedved G, de Coe IF, Lequin MH. et al. Novel mutations in three families confirms a major role of COL4A1 in hereditary porencephaly. *J Med Genet*. 2006;43:490-495.
34. Van Der Knaap MS, Smit LM, Barkhof F. et al. Neonatal porencephaly and adult stroke related to mutations in collagen IV A1. *Ann Neurol*. 2006;59:504-511.
35. Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke*. 2010;41:e513-e518.
36. Vahedi K, Massin P, Guichard JP. et al. Hereditary infantile hemiparesis, retinal arteriolar tortuosity, and leukoencephalopathy. *Neurology*. 2003;60:57-63.
37. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011;10:457-470.
38. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN. et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87:543-552.
39. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L. et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet*. 2003;33:192-196.
40. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G. et al. Mutations in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*. 2005;336:371-377.
41. Lea RA, Shepherd AG, Curtain RP. et al. A typical migraine susceptibility region localizes to chromosome 1q31. *Neurogenetics*. 2002;4(1):17-22.
42. Freilinger T, Koch J, Dichgans M. et al. A novel mutation in SLC1A3 associated with pure hemiplegic migraine. *J Headache Pain*. 2010;11:90.
43. de Vries B, Mamsa H, Stam AH. et al. Episodic ataxia associated with EAAT1 mutation C186S affecting glutamate reuptake. *Arch Neurol*. 2009;66(1):97-101.
44. Meneret A, Gaubebout C, Riant F. et al. PRRT2 mutations and paroxysmal disorders. *Eur J Neurol*. 2013;20(6):872-878.
45. Maher BH, Griffiths LR. Identification of molecular genetic factors that influence migraine. *Mol Genet Genomics*. 2011;285:433-446.
46. Corominas R, Ribases M, Camina M. et al. Two-stage case control association study of dopamine-related genes and migraine. *BMC Med Genet*. 2009;10:95.
47. Corominas R, Sobrido MJ, Ribases M. et al. Association study of the serotonergic system in migraine in the Spanish population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153:177-184.
48. Ishii M, Shimizu S, Sakairi Y. et al. MAOA, MTHFR, and TNF-β genes polymorphisms and personality traits in the pathogenesis of migraine. *Mol Cell Biochem*. 2012;363:357-366.

49. Bayerer B, Engelbergs J, Savidou I. et al. Single nucleotide polymorphisms of the serotonin transporter gene in migraine — an association study. *Headache*. 2010;50:319-322.
50. Fernandez F, Colson N, Quinlan S. et al. Association between migraine and a functional polymorphism at the dopamine beta-hydroxylase locus. *Neurogenetics*. 2009;10(3):199-208.
51. Todt U, Netzer C, Toliat M. et al. New genetic evidence for involvement of the dopamine system in migraine with aura. *Hum Genet*. 2009;125(3):265-279.
52. Mochi M, Cevoli S, Cortelli P. et al. A genetic association study of migraine with dopamine receptor 4, dopamine transporter and dopamine-beta-hydroxylase genes. *Neurol Sci*. 2003;23:301-305.
53. Formicola D, Aloia A, Sampaolo S. et al. Common variants in the regulative regions of GRIA1 and GRIA3 receptor genes are associated with migraine susceptibility. *BMC Med Genet*. 2010;25:103.
54. Azimova J, Kondratieva N, Sergeev A. et al. The Role of BDNF Gene Polymorphism in Formation of Clinical Characteristics of Migraine. *J Neurol Stroke*. 2016;4(2): 00123.
55. Lafreniere RG, Rouleau GA. Identification of novel genes involved in migraine. *Headache*. 2012;52:107-110.
56. MacClellan LR, Howard TD, Cole JW. et al. Relation of candidate genes that encode for endothelial function to migraine and stroke: the Stroke Prevention in Young Women study. *Stroke*. 2009;40(10):e550-e557.
57. Pizza V, Bisogno A, Lamaida E. et al. Migraine and coronary artery disease: an open study on the genetic polymorphism of the 5, 10 methylenetetrahydrofolate (MTHFR) and angiotensin I-converting enzyme (ACE) genes. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2010;10:91-96.
58. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S. et al. The role of vascular and hormonal genes in migraine susceptibility. *Mol Genet Metab*. 2006;88:107-113.
59. Paterna S, Di Pasquale P, Cottone C. et al. Migraine without aura and ACE-gene deletion polymorphism: is there a correlation? Preliminary findings. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997;11:603-604.
60. Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T. et al. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neurosci Lett*. 2005;374(2):129-131.
61. Joshi G, Pradhan S, Mittal B. Role of the ACE ID and MTHFR C677T polymorphisms in genetic susceptibility of migraine in a north Indian population. *J Neurol Sci*. 2009;277:133-137.
62. Kowa H, Yasui K, Takeshima T. et al. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet*. 2000;96(6):762-764.
63. Oterino A, Valle N, Bravo Y. et al. MTHFR T677 homozygosis influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia*. 2004;24(6):491-494.
64. Lea RA, Ovcacic M, Sundholm J. et al. Genetic variants of angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase may act in combination to increase migraine susceptibility. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005;136:112-117.
65. Samaan Z, Gaysina D, Cohen-Woods S. et al. Farmer A. Methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (MTHFR C677T) and migraine: a case control study and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2011;11:66.
66. An XK, Lu CX, Ma QL. et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to migraine in the Chinese population. *Neurosci Lett*. 2013;549:78-81.
67. Bahadır A, Eroz R, Dikici S. Investigation of MTHFR C677T gene polymorphism, biochemical and clinical parameters in Turkish migraine patients: association with allodynia and fatigue. *Cell Mol Neurobiol*. 2013;33(8):1055-1063.
68. Azimova J, Sergeev A, Korobeynikova L. et al. Effects of MTHFR gene polymorphism on the clinical and electrophysiological characteristics of migraine. *BMC Neurology*. 2013;13:103.
69. Liu R, Geng P, Ma M. et al. MTHFR C677T polymorphism and migraine risk: a meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2014;336:68-73.
70. Rubino E, Ferrero M, Rainero I. et al. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with migraine: a meta-analysis. *Cephalalgia*. 2009;29(8):818-825.
71. Schurks M, Rist PM, Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2010;50(4):588-599.
72. Scher AI, Eiriksdottir G, Garcia M. et al. Lack of association between the MTHFR C677T variant and migraine with aura in an older population: could selective survival play a role?. *Cephalalgia*. 2013;33:308-315.
73. Federico A, Bianchi S, Dotti MT. The spectrum of mutations for CADASIL diagnosis. *Neurol Sci*. 2005;26:117-124.
74. Ungaro C, Mazzei R, Conforti FL. et al. CADASIL: extended polymorphisms and mutational analysis of the NOTCH3 gene. *J Neurosci Res*. 2009;87:1162-1167.
75. Mosca L, Marazzi R, Ciccone A. et al. NOTCH3 gene mutations in subjects clinically suspected of CADASIL. *J Neurol Sci*. 2011;307:144-148.
76. Schwaag S, Evers S, Schirmacher A. et al. Genetic variants of the NOTCH3 gene in migraine—a mutation analysis and association study. *Cephalalgia*. 2006;26:158-161.
77. Menon S, Cox HC, Kuwahata M. et al. Association of a Notch 3 gene polymorphism with migraine susceptibility. *Cephalalgia*. 2010;31:264-270.
78. Tikka-Klemola P, Kaunisto MA, Hamalainen E. et al. Genetic association study of endothelin-1 and its receptors EDNRA and EDNRB in migraine with aura. *Cephalalgia*. 2009;29:1224-1231.
79. Joshi G, Pradhan S, Mittal B. Vascular gene polymorphisms (EDNRA -231 G>A and APOE HhaI) and risk for migraine. *DNA Cell Biol*. 2011;30:577-584.
80. Lemos C, Neto JL, Pereira-Monteiro J. et al. A role for endothelin receptor type A in migraine without aura susceptibility? A study in Portuguese patients. *Eur J Neurol*. 2011;18:649-655.
81. Tzourio C, Amrani M, Poirier O. et al. Association between migraine and endothelin type A receptor (ETA -231 A/G) gene polymorphism. *Neurology*. 2001;56:1273-1277.
82. Jia S, Ni J, Chen S. et al. Association of the pentanucleotide repeat polymorphism in NOS2 promoter region with susceptibility to migraine in a Chinese population. *DNA Cell Biol*. 2011;30(2):117-122.
83. de O S Mansur T, Goncalves FM, Martins-Oliveira A. et al. Inducible nitric oxide synthase haplotype associated with migraine and aura. *Mol Cell Biochem*. 2012;364:303-308.
84. Borroni B, Rao R, Liberini P. et al. Endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) polymorphism is an independent risk factor for migraine with aura. *Headache*. 2006;46(10):1575-1579.
85. Colson N, Fernandez F, Griffiths L. Genetics of menstrual migraine: the molecular evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:389-395. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S. et al. The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. *Neurogenetics*. 2004;5:129-133.
86. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S. et al. Investigation of hormone receptor genes in migraine. *Neurogenetics*. 2005;6:17-23.
87. Oterino A, Pascual J, Ruiz de Alegria C. et al. Association of migraine and ESRI G325C polymorphism. *Neuroreport*. 2006;17:61-64.

88. Oterino A, Toriello M, Cayon A. et al. Multilocus analyses reveal involvement of the ESR1, ESR2, and FSHR genes in migraine. *Headache*. 2008;48:1438-1450.
89. Joshi G, Pradhan S, Mittal B. Role of the oestrogen receptor (ESR1 PvuII and ESR1 325 C->G) and progesterone receptor (PROGINS) polymorphisms in genetic susceptibility to migraine in a North Indian population. *Cephalalgia*. 2010;30:311-320.
90. Ghosh J, Joshi G, Pradhan S. et al. Potential role of aromatase over estrogen receptor gene polymorphisms in migraine susceptibility: a case control study from North India. *PLoS One*. 2012;7:e34828.
91. Rodriguez-Acevedo AJ, Maher BH, Lea RA. et al. Association of oestrogen-receptor gene (ESR1) polymorphisms with migraine in the large Norfolk Island pedigree. *Cephalalgia*. 2013;33:1139-1147.
92. Schurks M, Rist PM, Kurth T. Sex hormone receptor gene polymorphisms and migraine: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2010;30:1306-1328.
93. Levy D. Endogenous mechanisms underlying the activation and sensitization of meningeal nociceptors: the role of immunovascular interactions and cortical spreading depression. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16:270-277.
94. Rainero I, Grimaldi LM, Salani G. et al. Association between the tumor necrosis factor-alpha-308 G/A gene polymorphism and migraine. *Neurology*. 2004;62:141-143.
95. Mazaheri S, Hajilooi M, Raffei A. The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alpha gene is associated with migraine without aura. *J Neurol*. 2006;253:1589-1593.
96. Trabace S, Brioli G, Lulli P. et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism in migraine. *Headache*. 2002;42:341-345.
97. Lee KA, Jang SY, Sohn KM. et al. Association between a polymorphism in the lymphotoxin-a promoter region and migraine. *Headache*. 2007;47:1056-1062.
98. Dong W, Jia S, Ye X. et al. Association analysis of TNFRSF1B polymorphism with susceptibility for migraine in the Chinese Han population. *J Clin Neurosci*. 2012;19:750-752.
99. Rainero I, Fasano E, Rubino E. et al. Association between migraine and HLA-DRB1 gene polymorphisms. *J Headache Pain*. 2005;6:185-187.
100. Dasdemir S, Cetinkaya Y, Gencer M. et al. Cox-2 gene variants in migraine. *Gene*. 2013;518:292-295.
101. Yilmaz IA, Ozge A, Erdal ME. et al. Cytokine polymorphism in patients with migraine: some suggestive clues of migraine and inflammation. *Pain Med*. 2010;11:492-497.
102. Anttila V, Stefansson H, Kallela M. et al. International Headache Genetics Consortium. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet*. 2010;42(10):869-873.
103. Kang DC, Su ZZ, Sarkar D. et al. Cloning and characterization of HIV-1-inducible astrocyte elevated gene-1, AEG-1. *Gene*. 2005;353:8-15.
104. Gasparini CF, Griffiths LR. The biology of the glutamatergic system and potential role in migraine. *Int J Biomed Sci*. 2013;9:1-8.
105. Esserlind AL, Kirchmann M, Hauge AW. et al. A genotype-phenotype analysis of the 8q22.1 variant in migraine with aura. *Eur J Neurol*. 2012;19(4):603-609.
106. Christensen AF, Le H, Kirchmann M. et al. Genotype-phenotype correlation in migraine without aura focusing on the rs1835740 variant on 8q22.1. *J Headache Pain*. 2012;13(1):21-27.
107. Azimova J, Kondratieva N, Sergeev A. et al. The Role of Polymorphism of Regulatory Region of MTDH Gene (Rs1835740) in Migraine and Other Forms of Primary Headaches. *J Neurol Stroke*. 2015;3(4):00101.
108. Chasman DI, Schurks M, Anttila V. et al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet*. 2011;43:695-698.
109. Proudfoot CJ, Garry EM, Cottrell DF. et al. Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain. *Curr Biol*. 2006;16:1591-1605.
110. Biondi DM. Is migraine a neuropathic pain syndrome?. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10:167-178.
111. Arndt AK, Schafer S, Drenckhahn JD. et al. Fine mapping of the 1p36 deletion syndrome identifies mutation of PRDM16 as a cause of cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2013;93:67-77.
112. Bjork BC, Turbe-Doan A, Prysak M. et al. Prdm16 is required for normal palatogenesis in mice. *Hum Mol Genet*. 2010;19:774-789.
113. Fan X, Wang J, Fan W. et al. Replication of migraine GWAS susceptibility loci in Chinese Han population. *Headache*. 2014;54:709-715.
114. Esserlind AL, Christensen AF, Le H. et al. Replication and meta-analysis of common variants identifies a genome-wide significant locus in migraine. *Eur J Neurol*. 2013;20:765-772.
115. Ligthart L, de Vries B, Smith AV. et al. Meta-analysis of genome-wide association for migraine in six population-based European cohorts. *Eur J Hum Genet*. 2011;19:901-907.
116. Freilinger T, Anttila V, de Vries B, International Headache Genetics Consortium et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet*. 2012;44:777-782.
117. Shalizi A, Gaudilliere B, Yuan Z. et al. A calcium-regulated MEF2 sumoylation switch controls postsynaptic differentiation. *Science*. 2006;311:1012-1017.
118. Flavell SW, Cowan CW, Kim TK. et al. Activity-dependent regulation of MEF2 transcription factors suppresses excitatory synapse number. *Science*. 2006;311:1008-1012.
119. Ferrari MD, Odink J, Bos KD. et al. Neuroexcitatory plasma amino acids are elevated in migraine. *Neurology*. 1990;40:1582-1586.
120. Lin HY, Wang XF, Ng-Eaton E. et al. Expression cloning of the TGF-beta type II receptor, a functional transmembrane serine/threonine kinase. *Cell*. 1992;68:775-785.
121. Law C, Bunyan D, Castle B. et al. Clinical features in a family with an R460H mutation in transforming growth factor beta receptor 2 gene. *J Med Genet*. 2006;43:908-916.
122. Allen PB, Greenfield AT, Svenningsson P. et al. Phactr1-4: a family of protein phosphatase 1 and actin regulatory proteins. *Proc. Nat. Acad. Sci*. 2004;101:7187-7192.
123. Greengard P, Allen PB, Nairn AC. Beyond the Dopamine Receptor: the DARPP-32/Protein Phosphatase-1 Cascade. *Neuron*. 1999;23:435-447.
124. Jarray R, Allain B, Borriello L. et al. Depletion of the novel protein PHACTR-1 from human endothelial cells abolishes tube formation and induces cell death receptor apoptosis. *Biochemie*. 2011;93:1668-1675.
125. Wilson PM, Fryer RH, Fang Y. et al. Astn2, a novel member of the astrotactin gene family, regulates the trafficking of ASTN1 during glial-guided neuronal migration. *J. Neurosci*. 2010;30:8529-8540.
126. Cox HC, Lea RA, Bellis C. et al. A genome-wide analysis of 'Bounty' descendants implicates several novel variants in migraine susceptibility. *Neurogenetics*. 2012;13:261-266.
127. Bard JA, Zgombick J, Adham N. et al. Cloning of a novel human serotonin receptor (r5-HT7) positively linked to adenylate cyclase. *J Biol Chem*. 1993;268(31):23422-23426.
128. Vanhoenacker P, Haegeman G, Leysen JE. 5-HT7 receptors: current knowledge and future prospects. *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21:70-77.

129. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P. et al. North American Brain Expression Consortium. V. UK Brain Expression Consortium. V. International Headache Genetics Consortium. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet.* 2013;45:912-917.
130. Dash PK, Hochner B, Kandel ER. Injection of the cAMP-responsive element into the nucleus of *Aplysia* sensory neurons blocks long-term facilitation. *Nature.* 1990;345:718-721.
131. Lee YS, Silva AJ. The molecular and cellular biology of enhanced cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:126-140.
132. Sherman EA, Strauss KA, Tortorelli S. et al. Genetic mapping of glutaric aciduria, type 3, to chromosome 7 and identi-

fication of mutations in *c7orf10*. *Am J Hum Genet.* 2008;83:604-609.

133. Schreiner A, Ruonala M, Jakob V. et al. Junction protein shrew-1 influences cell invasion and interacts with invasion-promoting protein CD147. *Mol Biol Cell.* 2007;18:1272-1281.

134. Lafleur MA, Xu D, Hemler ME. Tetraspanin proteins regulate membrane type-1 matrix metalloproteinase-dependent pericellular proteolysis. *Mol Biol Cell.* 2009;20:2030-2040.

135. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM. et al. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):65-80.

Genetics of migraine

Kondratieva N.S.¹, Anuchina A.A.¹, Kokaeva Z.G.¹, Naumova E.A.¹, Azimova J.E.^{2,3}, Sergeev A.V.^{2,4}, Skorobogatykh K.V.², Tabeeva G.R.^{2,4}, Klimov E.A.^{1,5}

¹ — Lomonosov Moscow State University, GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation, e-mail: klimov_eugeney@mail.ru

² — University Headache Clinic, 2-1, Molodogvardeiskaya st, Moscow, 121467, Russian Federation

³ — Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Balneology, 32, Novy Arbat, Moscow, 121099, Russian Federation

⁴ — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2-8 Trubetskaya st, Moscow, 119991, Russian Federation under Ministry of Health of the Russian Federation

⁵ — University diagnostic laboratory, 29-7 Vernadsky av., Moscow, 119331, Russian Federation

Today migraine takes 9th place in the list of main reasons of population disability. In Russia migraine prevalence is two times higher than world index; in addition, the disease causes large damage to state economics. Despite almost one-century history of studying migraine, science until now can't explain many cases of attack occurrence. It causes difficulties also in diagnosis determination and in treatment — the therapy of patients with migraine isn't sufficiently effective. Today one of the investigation directions is searching of migraine biomarkers confirming diagnosis. In this review we attempted to generalize results of available up to date works direct on genetic markers of migraine searching.

Keywords: migraine, genes, polymorphism