

На правах рукописи

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Азимова Юлия Эдвардовна

**МИГРЕНЬ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА КАК ОСНОВА
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

14.03.03 – патологическая физиология

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор Кукушкин Михаил Львович

доктор медицинских наук,
профессор Амелин Александр Витальевич

Москва 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. Обзор литературы	
1.1. Исследование моногенных форм мигрени	11
1.2 Исследования генов-кандидатов	16
1.3. Ассоциативные исследования (genome-wide association study, GWAS)	27
1.4. Выделение фенотипов мигрени, эндофенотипы и индексы генетического риска мигрени	33
1.5. Эпигенетические исследования при мигрени	35
1.6. Ассоциация генетических полиморфизмов с клиническими симптомами мигрени и эффективностью терапии	37
Глава 2. Пациенты, материал и методы	39
РЕЗУЛЬТАТЫ	
Глава 3. Социо-демографическая характеристика популяции исследования. Анализ коморбидных состояний. Результаты лонгитудинального исследования течения мигрени (долгосрочного наблюдения за течением мигрени)	51
Глава 4. Мигрень и депрессия. Клинические особенности течения коморбидных состояний и подходы к лечению	58
Глава 5. Гетерогенность мигрени и формирование лекарственно-индуцированной головной боли	71
Глава 6. Мигрень и кардиоваскулярные полиморфизмы	
6.1. Ген ангиотензин-превращающего фермента <i>ACE</i> и особенности течения мигрени	79
6.2. Гены NO-синтазы и особенности течения мигрени	80
Глава 7. Регуляция экспрессии генов: анализ полиморфизмов гена <i>MIR22</i> , кодирующего микроРНК	82
Глава 8. Мигрень и нейрональные гены	

8.1. Мигрень и полиморфизм гена <i>CALCA</i> (кальцитонин ген родственного пептида альфа <i>CGRP</i> – альфа)	83
8.2. Мигрень и ген <i>MTDH</i> : влияние на симптомообразование	84
8.3. Мигрень и ген белка-переносчика <i>SNAP25</i> , являющегося мишенью онаботулотоксина А	88
8.4. Мигрень и ген дофамин-бета-гидроксилазы (<i>DBH</i>) и дофаминовых рецепторов	90
8.5. Мигрень и ген мозгового нейротрофического фактора	93
8.6. Мигрень и холецистокининовая система	101
8.7. Мигрень и ген катехол-О-аминотрансферазы	103
8.8. Мигрень и гены фолатного цикла	105
Глава 9. Комплексные генотипы, ассоциированные с мигренью	113
Глава 10. Оценка влияния изученных полиморфизмов на эффективность терапии мигрени	116
Глава 11. Обсуждение	119
Заключение	140
ВЫВОДЫ	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	145
Приложения	172
Благодарность	179

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГБ – головная боль

ГБН – головная боль напряжения

ДИ – доверительный интервал

ЛИГБ – лекарственно индуцированная головная боль

МА – мигрень с аурой

МАОА – моноаминоксидаза А

МБА – мигрень без ауры

МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

МКГБ III – международная классификация головной боли III пересмотра

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОШ – отношение шансов

РКД – распространяющаяся корковая депрессия

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ХГБН – хроническая головная боль напряжения

ХМ – хроническая мигрень

ЦНС – центральная нервная система

ЭМ – эпизодическая мигрень

СGRP – calcitonin gene related peptide, кальцитонин-ген родственный пептид

NMDA – N-methyl-D-aspartate, N-метил-D-аспартат

BDNF – brain-derived neurotrophic factor, мозговой нейротрофический фактор

PACAP - pituitary adenylate cyclase-activating peptide, питуитарный активирующий аденилатциклазу пептид

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень разработанности

Актуальность работы. Мигрень – чрезвычайно распространенное заболевание, одна из форм первичной головной боли [112]. Распространенность мигрени в среднем составляет 14,7% [239]. В российской популяции этот показатель еще выше и составляет 20,8% [22]. Распространенность хронической мигрени - в среднем 2% [15]. Как правило, мигрень начинается в пубертате, но пик заболевания приходится на трудоспособный возраст 35-45 [267]. По степени влияния на трудоспособность (индекс YLD – years of life with disability, годы жизни с нетрудоспособностью) мигрень занимает второе место среди всех заболеваний [240].

Мигрень – комплексное заболевание, на патогенез которого оказывают влияние генетические и экзогенные факторы. Масштабное исследование установило диапазон наследственности мигрени в шести странах от 34% до 57% [180]. Наличие мигрени у родственника первой степени родства увеличивает риск развития мигрени без ауры в 1,9 раз, мигрени с аурой – в 1,4 раз [219]. В настоящее время проведено несколько десятков геномных исследований, позволивших выделить полиморфизмы, характерные для пациентов с мигренью [18]. В дальнейшем с целью объяснить роль этих полиморфизмов в патогенезе мигрени были построены сигнальные пути. Анализ сигнальных путей позволил предположить, что наиболее значимыми являются полиморфизмы генов ионных каналов KCNK5 и TRPM8, генов, регулирующие функцию эндотелия [184]. Также внимание привлекли гены, регулирующие фолатный цикл, нарушение которого приводит как к повышению нейрональной возбудимости и формированию центральной сенситизации, так и лежит в основе эндотелиальной дисфункции, что может быть одной из патофизиологических основ развития мигрени. В этой области большинство работ посвящено изучению полиморфизмов гена *MTHFR* (кодирующего фермент метилентетрагидрофолатредуктазу) [221, 227]. Изучена

связь полиморфизма других генов-кандидатов с развитием мигрени (ген мозгового нейротрофического фактора *BDNF*, ген ангиотензин-превращающего фермента *ACE* и др.), но роль этих полиморфизмов в патогенезе мигрени не исследована.

Анализ коморбидности показал, что мигрень может наследоваться вместе с некоторыми психическими заболеваниями: депрессивным расстройством, синдромом гиперактивности с дефицитом внимания, синдромом Туретта, неврозами [19]. Кроме этого, полигенный риск описан для мигрени и кардиоваскулярной патологии (инсульта и др.) [164, 265].

Тем не менее, остается не ясным, каким образом влияют общие с коморбидными заболеваниями полиморфизмы на патофизиологию мигрени. Механизмы формирования ЛИГБ, тяжелого осложнения мигрени, также не до конца изучены. Исследование генетической предрасположенности, поиск генов-кандидатов, общих для мигрени и лекарственной зависимости перспективным направлением

Ранее проводимые исследования генов-кандидатов, а также ассоциативные исследования выявили полиморфизмы, по-видимому, участвуют патогенезе мигрени. Однако влияние каждого из этих полиморфизмов по-отдельности на риск развития мигрени оказалось незначимым. Для выявления биомаркеров мигрени целесообразно изучать влияние комплексных генотипов (сочетание вариантов генотипов определенных генов с аллельным полиморфизмом) на риск развития заболевания.

Определить роль сочетания полиморфных вариантов генов в патогенезе, симптомообразовании и клиническом течении мигрени.

Задачи исследования

1. Уточнить возможные клинические варианты течения мигрени при долгосрочном наблюдении;
2. Выявить наиболее значимые эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на возникновение и течение мигрени;

3. Изучить ассоциацию полиморфизмов генов-кандидатов (гены, кодирующие лиганды, рецепторы и ферменты системы холецистокинина, дофамина, мозгового нейротрофического фактора, NO-синтазы и фолатного цикла) с мигренью.
4. Изучить влияние сочетания полиморфных вариантов генов-кандидатов на риск развития мигрени.
5. Исследовать влияние комплексных генотипов генов-кандидатов на эффективность терапии мигрени.
6. Проанализировать патогенетические механизмы симптомообразования мигрени с учетом выявленных генов-кандидатов и комплексных генотипов.

Научная новизна

Впервые проведено лонгитудинальное наблюдение в отечественной популяции пациентов с мигренью, позволяющее определить траектории течения заболевания и формы мигрени.

Впервые в проведено комплексное популяционное исследование распространенности полиморфизмов генов-кандидатов при мигрени – генов фолатного цикла (*MTHFR*, *MTRR*, *MTHFD1*, *SHMT1*, *TYMS*), мозгового нейротрофического фактора *BDNF*, кальцитонин ген-родственного пептида (*CGRP*), гены системы оксида азота (*iNOS*, *eNOS*, *nNOS*), дофаминергической системы (дофамин-бета гидроксилазы (*DBH*)), системы холецистокинина (*CCKAR*, *CCKBR*, *CCK*), белка – мишени ботулотоксина SNAP-25 (*SNAP25*), ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*).

Впервые проведен детальный поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов с клиническими характеристиками, вариабельностью течения заболевания и чувствительности к патогенетической терапии. Изучено влияние комплексных генотипов на риск развития мигрени, ее патогенез, клиническую картину, течение, а также эффективность антимигренозной терапии. Ряд обнаруженных полиморфизмов и комплексных генотипов предложены как биомаркеры мигрени, отражающие особенности патогенеза заболевания и способствующие подбору персонализированной терапии.

Практическая значимость работы

Полученные результаты расширяют представления о патогенезе мигрени и позволяют при широкой вариабельности клинических проявлений и течения заболевания детализировать ее клиническую структуру, выделив дополнительные подгруппы пациентов с мигренью. Установленные комплексные генотипы, влияющие на риск развития мигрени, могут рассматриваться в качестве биомаркеров мигрени, что дает основу для разработки комплекса мероприятий по профилактике. Выявленные комплексные генотипы, ассоциированные у больных с мигренью, нечувствительных к стандартной терапии, могут стать основой для разработки персонализированного патогенетического лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Мигрень и ее осложнение – лекарственно-индуцированная головная боль клинически гетерогенны. Типы течения этих заболеваний ассоциированы с полиморфизмом генов, которые являются предикторами прогноза и ответа на терапию;
2. Мигрень, ассоциированная с депрессией, представляется отдельным типом мигрени. Для него характерно совпадение учащения дней с головной болью с развитием симптомов депрессии, имеющей специфические клинические черты. Этот тип мигрени чувствителен к терапии антидепрессантами.
3. Сочетание полиморфных вариантов генов, кодирующих лиганды, рецепторы и ферменты системы холецистокинина (*CCAR_rs1800857:T*; *CCBR_rs1805000:T*), катехоламинов (*MAOA_VNT:350*), мозгового нейротрофического фактора (*BDNF_rs11030107:T*), фолатного цикла (*MTHFR_rs1801133:T*; *MTR_rs1805087:A*; *MTRR_rs1801394:A*), являются патогенетической основой развития мигрени
4. Наличие комплексных гетотипов (4 протекторных гена (*MAOA_VNT:380*; *nNOS1_rs41279104:C*; *eNOS3_rs2070744:C*; *DBH_rs6271:C*), снижают риск развития мигрени

5. Сочетание генетических полиморфизмов (*CCKBR_rs1805000:T* (рецептор холецистокинина В) + *eNOS3_rs2070744:T* (NO-оксидаза 3) + *MAOA_VNT:350* (моноаминоксидаза А) и *MTDH_rs1835740:C* (метаггерин) + *CCKBR_rs1805000:T* (рецептор холецистокинина В) + *MAOA_VNT:350* (моноаминоксидаза А)) позволяет прогнозировать высокую устойчивость больных к стандартной противомигренозной терапии, что может быть использовано при подборе патогенетической персонифицированной терапии мигрени.

Внедрение результатов в практику

Материалы диссертации используются при обследовании и лечении пациентов с мигренью в ООО «Университетская клиника головной боли», при обучении ординаторов и аспирантов в Первом МГМУ им.И.М.Сеченова, Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, при подготовке лекций и научно-практических статей и рекомендаций для практикующих врачей.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 8-й Международном междисциплинарном конгрессе Manage pain (Управляй болью) 2018 г., IV Международной научно-практической конференции по проблеме головной боли “Лечение головной боли: 100 лет открытий и новые горизонты” в 2018 г.; конгрессах Международного общества головной боли (IHS) – Валенсия, 2015 г., Берлин, 2011 г.; конгрессы Европейского общества головной боли (EHS) – Флоренция, 2018 г., Копенгаген 2014 г., Международный конгресс Migraine Trust – Лондон 2013 г.

Публикации

По теме диссертации опубликована 56 печатных работ, в том числе 24 статьи в журналах, рецензируемых ВАК, 3 статьи в международных журналах BMC Neurology (2013 г.) – Q1, The Journal of Headache and Pain (2016) – Q1, Journal of the Neurological Sciences (2016) – Q2.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 11 глав (обзор литературы, пациентов, материала и методов, изложения экспериментальной части собственных исследований и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Работа изложена на 194 страницах машинописи, содержит 35 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 14 отечественных и 265 иностранных источника.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Исследование моногенных форм мигрени

Важнейшая информация о генетических факторах мигрени и патогенезе заболевания была получена в исследованиях ряда редких наследственных форм мигрени, которые могут быть вызваны мутациями в одном гене (моногенные формы мигрени) (Таблица 1.1) [102, 243]. К ним относятся спорадическая и семейная гемиплегическая мигрень (где мигрень наследуется по менделевскому типу), а также ряд моногенных неврологических и сосудистых нарушений. К последним можно отнести некоторые типы эпизодических атаксий, пароксизмальных двигательных расстройств и синдрома инсульта с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL). Эти заболевания характеризуются приступами мигрени и / или другими пароксизмальными состояниями и сопутствующими нарушениями, такими как мышечная слабость, головокружение и тошнота.

Таблица 1. Характеристика моногенных форм мигрени.

Заболевание	Симптомы	Гены	Механизм
Семейная гемиплегическая мигрень	Мигрень, зрительные нарушения, мышечная слабость, чувствительные нарушения, нарушения речи, нарушения сознания, судорожные приступы	<i>CACNA1A</i>	Увеличение притока ионов кальция внутрь клетки, нейрональная гипервозбудимость
		<i>ATP1A2</i>	Увеличение притока ионов калия внутрь клетки, активация глутамата, нейрональная гипервозбудимость
		<i>SCN1A</i>	Подавление ингибирующей нейротрансмиссии
Менделевская МА	Мигрень с типичной аурой	<i>KCNK18</i>	Дефект TRESK натриевых каналов

Эпизодическая атаксия, тип 2	Мигрень, нистагм, мышечная слабость, прогрессирующая мозжечковая атаксия, головокружение	<i>CACNA1A</i>	Дефект функции кальциевых каналов
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 6	Мигрень, дизартрия, нистагм, прогрессирующая мозжечковая атаксия, сенсорная невропатия	<i>CACNA1A</i>	Селективная дегенерация клеток Пуркинье
Синдром FASPS (Семейный синдром опережения фаз сна)	Нарушение циркадных ритмов, МА	<i>CSNK1D</i>	Нарушение функции к азеинкиназы Iδ, регулирующей циркадный протеин PER2 и активность щелевых контактов астроцитов
Синдром ROSAH (Синдром дистрофии сетчатки, отека диска зрительного нерва, спленомагии, ангидроза и мигренозной головной боли)	Зрительные нарушения, спленомагия, ангидроз, мигрень	<i>ALPK1</i>	Возможное влияние на активность CGRP
Пароксизмальные дискинезии	Повторяющиеся кратковременные приступы насильственных движений, гемиплегическая мигрень	<i>PRRT2</i>	Усиление активирующей нейротрансмиссии
Синдром CADASIL (Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией)	Инсульты, когнитивный дефицит, психические нарушения, афазия, мышечная слабость, судорожные приступы, МА	<i>NOTCH3</i>	Накопление белка NOTCH3 и повреждение мелких артерий головного мозга

Синдромы COL4A1/A2	Инсульты, патология сетчатки, катаракта, крампи, аритмия, гемолитическая анемия, патология почек, мигрень	<i>COL4A1</i> <i>COL4A2</i>	Нарушение структуры коллагеновых волокон
Синдром RVCL (Синдром ретинальной васкулопатии с церебральной лейкодистрофией)	Ретинопатия, инсульты, лейкодистрофия, когнитивный дефицит, психические нарушения, судорожные приступы, мигрень, нарушение функции печени и почек.	<i>TREX1</i>	Дефект гликозилирования

Распространенность семейной и спорадической гемиплегической мигрени в Европейской популяции составляет 0,01% [28, 163, 218]. Семейная гемиплегическая мигрень диагностируется, если по крайней мере у одного родственника 1-й или 2-й степени родства также имеется заболевание. Тип наследования – аутосомно-доминантный, пенетрантность составляет 70-90%. Выделяют три типа семейной гемиплегической мигрени: первый тип (MIM #141500), второй тип (MIM #602481) и третий тип (MIM #609634), с мутациями в генах *SACNA1A*, *ATP1A2* и *SCN1A*, соответственно. Клинически эти формы мало отличаются, существует широкая вариабельность симптомов даже внутри одной семьи. У 25% пациентов с клиническими проявлениями гемиплегической мигрени не обнаруживаются известных мутаций, что предположительно может быть связано с влиянием внешних факторов [242].

Ген *SACNA1A* расположен на хромосоме 19p13 и является самым изученным геном мигрени. Ген кодирует $\alpha 1$ субъединицу нейрональных вольтаж-зависимых Cav2.1 (P/Q тип) каналов, которые играют важнейшую роль в выделении нейротрансмиттеров [48]. Дефект кальциевых каналов приводит к избытку ионов кальция внутри клетки, активации глутамата и, как следствие, повышенной

нейрональной возбудимости. При гемиплегической мигрени описано более 25 патологических вариантов гена *CACNA1A*, при этом выраженность клинической картины не коррелирует с типом мутации [71, 106, 147].

Кроме гемиплегической мигрени мутации в гене *CACNA1A* могут приводить к развитию эпизодической атаксии, тип 2 (EA2; MIM #108500) и спиноцеребеллярной атаксии, тип 6 (SCA6; #MIM 183086) [187, 278]. Эпизодическая атаксия, тип 2 характеризуется пароксизмальными приступами атаксии, головокружения, тошноты. При спиноцеребеллярной атаксии 6 типа отмечается медленно прогрессирующая атаксия с началом во взрослом возрасте, дизартрия, нистагм. У 50% пациентов с эпизодической атаксией и спиноцеребеллярной атаксией возникает мигрень [126].

Патологический ген *ATP1A2*, расположенный на хромосоме 1q23.2, является причиной гемиплегической мигрени 2 типа [65, 66]. Ген *ATP1A2* кодирует $\alpha 2$ изоформу каталитической субъединицы Na^+/K^+ -АТФазы, которая обеспечивает электрохимический градиент на мембранах клеток ЦНС, а также гладких, поперечнополосатых и кардиальных миоцитах [65]. При дефекте Na^+/K^+ -АТФазы нарушается обратный захват глутамата, а накопление глутамата в синаптической щели приводит к нейрональной гипервозбудимости [28].

Ген *SCN1A*, расположенный на хромосоме 2q24.3, обуславливает третий ген гемиплегической мигрени. Ген *SCN1A* кодирует $\alpha 1$ субъединицу нейрональных вольтаж-зависимых натриевых каналов Nav1.1, обеспечивающих проницаемость для ионов мембран нейронов, ингибирующий ГАМК-ергическую систему ЦНС [48, 49]. Тип наследования – аутосомно-доминантный.

Симптомы гемиплегической мигрени также описаны при мутациях генов *PRRT2*, *PNKD*, *SLC2A1*, *SLC1A3*, *SLC4A4* [221, 224, 233, 245]. Мутации в генах *PRRT2* и *PNKD* ассоциированы также с пароксизмальными расстройствами движения. Ген *PRRT2* регулирует функцию SNAP25/SNARE комплекса, являющегося мишенью онаботулотоксина А, который используется для терапии мигрени [88].

В ряде семей описано наличие МА с менделевским типом наследования [102, 244]. Моногенная форма мигрени с классической зрительной аурой описана в семье с большим количеством родственников [147]. В этой семье обнаружена мутация F139Wfsx24 в виде сдвига рамки считывания в гене *KCNK18*, кодирующем структуру TWIK-связанных калиевых каналов спинного мозга (TRESK). Дефект этих каналов потенцирует ноцицепцию [68]. TRESK каналы рассматриваются перспективной мишенью для таргетной терапии мигрени [115].

Синдром FASPS (Семейный синдром опережения фаз сна) возникает при мутации в гене *CSNK1D*, кодирующем казеин-киназу Iδ. Этот синдром описан в двух крупных несвязанных родством семьях [41]. Синдром проявляется выраженным нарушением циркадианных ритмов и МА. Предполагается, что при данном синдроме нарушается функция гипоталамуса, «генератора» мигренозной атаки [165].

Синдром ROSAH (Синдром дистрофии сетчатки, отека диска зрительного нерва, спленомегалии, ангидроза и мигренозной ГБ) связан с патологическим геном *ALPK1* (с.710C > T, р.[Thr237Met]) и описан в пяти независимых семьях [259]. Ген *ALPK1* кодирует альфа-киназу1, участвующую в процессах воспаления, а также в механизмах интрацеллюлярного транспорта.

Существует ряд сосудистых заболеваний с моногенным типом наследования, при которых мигрень является одним из ключевых синдромов. Наиболее изучен синдром CADASIL - церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Мутация происходит в гене *NOTCH3*. Накопление белка NOTCH3 приводит к повреждению мелких артерий головного мозга. Кроме МА синдром проявляется инсультами, когнитивными и психическими нарушениями, речевыми расстройствами, парезами, судорожными приступами [51]. Мигрень, чаще с аурой (84%), отмечается у 55-75% пациентов с синдромом CADASIL. У половины пациентов аура имеет атипичное течение. У 41% пациентов мигрень – первый симптом заболевания, а у 12% - единственный симптом [67, 107].

Синдром RVCL (Синдром ретинальной васкулопатии с церебральной лейкодистрофией), (RVCL; MIM #192315) развивается в результате мутации в гене *TREX1* [210]. Механизм развития мигрени при этом заболевании, равно как и при наследственной патологии коллагена, не изучен.

Моногенные формы мигрени в значительной степени зависят от наследования, но встречаются редко. У большинства пациентов мигрень имеет полигенный тип наследования, то есть является комплексным заболеванием. При комплексном заболевании роль каждого конкретного гена невелика, но сочетание нескольких полиморфизмов увеличивает риск заболевания. Наследственный фактор вместе с внешними факторами и образом жизни – основные причины развития мигрени в популяции [242].

1.2 Исследования генов-кандидатов

Исследования генов-кандидатов были первым шагом в изучении генетических механизмов немонагенных форм мигрени. Исходя из современного понимания патогенеза мигрени и коморбидных заболеваний исследовано несколько десятков генов-кандидатов (Таблица 1.2). Это были гены, регулирующие развитие и функцию структур нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, а также процессов воспаления. Многие из генов оказались ассоциированы с мигренью, или какой-либо из ее форм. Однако, степень влияния генов-кандидатов на риск заболевания была мала, и полиморфизмы не могли рассматриваться в качестве биомаркеров [101]. Тем не менее, данные результаты оказались важными для уточнения механизмов заболевания.

Таблица 1.2. Полиморфизмы генов-кандидатов, изученных при мигрени [39, 50, 63, 74, 86, 89-91, 96, 100, 113, 118, 128, 129, 139, 140, 142, 154, 157, 176, 179, 185, 190, 191, 200, 202, 205-207, 214, 227, 228, 233, 244, 254, 259, 275, 276,].

Ген	Кодируемый белок	Возможный механизм связи с мигренью	Полиморфизм	Влияние на мигрень
<i>ACE</i>	Анигионезин I превращающий фермент (АПФ)	Влияние на эндотелий	rs1799752	Более редкое использование профилактической терапии; DD- генотип протективный у мужчин; DD-генотип чаще при мигрени без ауры; Мигрень чаще при DD генотипе, чем при ID; При DD генотипе повышена активность АПФ в плазме крови; II генотип протективный при мигрени
			Взаимодействие с геном MTHFR	Сочетание полиморфизмов гена АСТ и MTHFR ассоциированы с мигренью.
			rs4646994, взаимодействие с геном MMP3	Генотип <i>ACE</i> (287 bp ID) и <i>MMP3</i> (-1171 5AN 6A) ассоциирован с мигренью.
<i>ADH1B</i>	Алкоголь-дегидрогеназа 1B	Участвует в метаболизме дофамина	rs1229984	Arg/His и His аллель реже представлены при мигрени. His аллель чаще встречается у пациентов, у которых алкоголь – провокатор мигрени.
<i>ANKK1</i>	Протеинкиназа PPK2	Участвует в нейротрансмиссии	rs1800497	Вместе с полиморфизмом rs7239728 (DBH) повышает риск мигрени.
<i>AOC1</i>	Аминоксид аза I	Участвует в метаболизме гистамина	rs2052129, rs10156191, rs1049742, rs1049793	Генотип CC rs10156191 увеличивает риск мигрени, особенно среди женщин
<i>APEX1</i>	APEX нуклеаза	Репарация ДНК	rs3136820	T аллель увеличивает риск мигрени

<i>APOE</i>	Аполипопротеин E	Продукция оксида азота и интерлейкинов	E2-E4 HhaI	ε2–ε4 генотип чаще у пациентов со смешанной головной болью
<i>ASTN2</i>	Астротактин 2	Регуляция глиальной миграции	rs6478241	Ассоциирован с мигренью без ауры
<i>BDNF</i>	Мозговой нейротрофический фактор	Взаимодействует с геном кальцитонин ген родственного пептида, участвует в нейропластичности	rs2049046	Большая частота TT генотипа и T аллели среди пациентов с мигренью по сравнению со здоровыми.
<i>CACNB2</i>	Бета2 субъединица вольтаж зависимых кальциевых каналов	Регуляция нейрональной возбудимости	rs7076100	В сочетании с полиморфизмом rs1431656 (KCNB2) увеличивает риск мигрени
<i>CACNB4</i>	Бета4 субъединица вольтаж зависимых кальциевых каналов	Регуляция нейрональной возбудимости	D29D	В небольшой выборке полиморфизм был обнаружен у двух пациентов с мигренью и не обнаружен у здоровых
<i>CALCA</i>	Кальцитонин ген родственного пептид	Активация тригеминальной системы	rs1800857	В сочетании с полиморфизмом rs2049046 <i>BDNF</i> увеличивает риск мигрени
<i>CCKAR</i>	Холицистокининовый рецептор	Регулирует выделение бета эндорфина и дофамина	rs1800857	C аллель ассоциирована с мигренью
<i>CD40</i>	Протеин CD40	Участие в воспалении	rs1883832	TC генотип ассоциирован с мигренью
<i>CNR1</i>	Каннабионидные рецепторы	Ингибирует тригеминальную активацию	rs806369, rs1049353, rs4707436, rs12720071, rs806368, rs806366, rs7766029, rs806379, rs1535255,	10 полиморфизмов ассоциированы с мигренью

			rs2023239	
<i>COMT</i>	Катехол-О-аминотрансфераза	Метаболизирует катехоламины	rs4680	L/H (Met/Val) и L/L (Met/Met) ассоциированы с мигренью. L аллель ассоциирована с интенсивной болью. Met/Met полиморфизм ассоциирован с худшим ответом на терапию
<i>CYP1A2</i>	Цитохром P450	Метаболизм триптанов	rs762551	Ассоциация с хронической мигренью
<i>DBH</i>	Дофамин-бета гидроксилаза	Участие в инициации приступа мигрени, развитие медикаментозно-индуцированной головной боли	rs141116007	DD генотип значимо ассоциирован с мигренью, особенно у женщин
			rs2097629	Ассоциирован с мигренью с аурой
			rs7239728	Вместе с полиморфизмом <i>ANKK1</i> (rs1800497) повышает риск мигрени
			rs1611115	Значимая ассоциация с мигренью
<i>DRD2</i>	Дофаминовые рецепторы 2 типа		rs7131056	Ассоциация с мигренью с аурой
			NcoI	Частота C аллели чаще при мигрени с аурой
			rs6275	T аллель снижает риск мигрени
<i>DRD3</i>	Дофаминовые рецепторы 3 типа		rs6280	Gly9Gly9 полиморфизм чаще встречается при мигрени
<i>DRD4</i>	Дофаминовые рецепторы 4 типа		Экзон 3 VNTR	Семикратный повтор аллели – протективный фактор против мигрени без ауры
<i>EDN1</i>	Эндотелин 1	Влияние на эндотелий	rs2070699, rs1626492	Полиморфизмы rs2070699 и rs1626492 ассоциированы с мигренью с аурой
<i>EDNRA</i>	Эндотелиновый рецептор A	Вазоконстрикция	-231G > A	AA генотип и A аллель ассоциированы с мигренью

<i>EDNRB</i>	Эндотелииновый рецептор В	Регуляция сосудистого тонуса и церебральной гемодинамики	rs9544636	Ассоциация с мигренью
<i>ESR1</i>	Эстрогеновый рецептор 1	Экспрессируется в тригеминальных нейронах	rs2234693	ТТ генотип и Т аллель ассоциированы с мигренью, особенно у женщин
			rs6557170, rs2347867, rs6557171, rs4870062, rs1801132	Ассоциация пяти полиморфизмов с мигренью
			rs2234693	Ассоциация с мигренью с аурой
<i>ESR2</i>	Эстрагеновый рецептор 2		p.Gly325Cys	У женщин увеличивает риск мигрени в
			rs1271572	Увеличивает риск мигрени
<i>F2</i>	Коагуляционный фактор II, тромбин	Активация тромбоцитов во время приступа	rs1799963	Ассоциация с мигренью с аурой
<i>F5</i>	Коагуляционный фактор V		rs6025	Увеличивает риск мигрени, ассоциирован с мигренью с аурой
<i>FHL5</i>	Сперматид-специфический транскрипторный фактор	Механизм неясен	rs11759769,	Ассоциирован с мигренью с аурой
			rs2983896	Ассоциирован с мигренью без ауры
<i>FSHR</i>	Рецептор фолликул-стимулирующего гормона	Возможна роль в развитии менструальной мигрени		Комплексный гаплотип ESR2-ESR1-FSHR увеличивает риск мигрени
<i>GABRA3</i>	ГАМК рецептор А альфа 3	ГАМК – основной ингибирующий нейротрансмиттер,	rs3902802, rs2131190	СТ (rs3902802) и GA (rs2131190) протективные при мигрени

<i>GABRQ</i>	ГАМК рецептор А тета	влияние на нейрональную возбудимость, распространяющаяся корковую депрессию, тригеминальную активность	rs3810651	АТ генотип ассоциирован с мигренью
<i>GRIA1</i>	Ионотропный глутаматный рецептор 1	Гипервозбудимость, распространяющаяся корковая депрессия, тригеминальная активация	rs2195450	Ассоциация с мигренью с аурой
			rs548294	Ассоциация с мигренью без ауры
			rs2195450	С аллель ассоциирована с мигренью
<i>GRIA3</i>	Ионотропный глутаматный рецептор 3		rs3761555	Ассоциация с мигренью без ауры и с аурой
<i>HCRTR1</i>	Орексиновый рецептор 1	Регулирует вольтаж зависимые кальциевые каналы	rs2271933	А аллель увеличивает риск мигрени
<i>HFE</i>	Гемохроматоз	Депонирование железа	p.His63Asp	Генотип Asp/Asp ассоциирован с более поздним дебютом заболевания и более частыми приступами
<i>HLA-DRB1</i>	Большой комплекс гистосовместимости	Регуляция воспаления		16 аллелей повышают риск мигрени
<i>HRH3</i>	Гистаминовый рецептор 3	Блокада выделения пептидов, вызывающих боль при мигрени	p.Ala280Val	VV и VA генотипы увеличивают риск мигрени
<i>HTR1A</i>	Серотониновый рецептор 1А	Участие в ингибировании ноцицепции, регуляция тонуса	1019C>G	GG генотип ассоциирован с избеганием физической нагрузки во время приступа

<i>HTR1B</i>	Серотониновый рецептор 1В	сосудов	861G>C	СС генотип ассоциирован с большей интенсивностью боли во время приступа
<i>HTR2A</i>	Серотониновый рецептор 2А		rs2070040	АА генотип чаще при мигрени с аурой, чем при мигрени без ауры
			102 T > C	СС генотип чаще при мигрени с аурой
<i>ICAM1</i>	Молекула межклеточной адгезии 1	Участие в нейрогенном воспалении	rs5498	Е аллель и ЕЕ генотип чаще при мигрени, чем у здоровых
<i>IL1A</i>	Интерлейкин 1 альфа		889C > T	ТТ генотип ассоциирован с более ранним дебютом мигрени
<i>IL1B</i>	Интерлейкин 1 бета		rs1143634	+3953Т аллель чаще при мигрени без ауры по сравнению со здоровыми
<i>INSR</i>	Инсулиновый рецептор	Регуляция метаболизма мозга и мозгового кровотока	rs2860172, rs2860174, rs1799817, rs2860183, SNP265	4 аллели ассоциированы с мигренью, Малая аллель SNP265 протективная при мигрени
<i>KCNAB3</i>	Вольтаж зависимые калиевые каналы, бета 3	Регуляция ионного гомеостаза	p.Arg187Cys	Полиморфизм обнаруживается только у пациентов с мигренью
<i>KCNB2</i>	Вольтаж зависимые калиевые каналы, 2 тип		rs13276133	Ассоциация с мигренью с аурой
<i>KCNG4</i>	Вольтаж зависимые калиевые каналы, 4 тип		p.Leu360Pro	Полиморфизм обнаруживается только у пациентов с мигренью
<i>KCNJ10</i>	Калиевый канал, тип 10		rs1130183	Ассоциирован с мигренью

<i>LDLR</i>	Рецептор липопротеи на низкой плотности	Связывание и интернилизация холестерина	G142A в экзоне 10	Различия между пациентами с мигренью с аурой и мигренью без ауры
<i>LRP1</i>	Связанный с рецептором липопротеи на низкой плотности протеин 1	Регуляция сосудистого тонуса и нейротрансмиссии	rs11172113	T аллель ассоциирована с мигренью, C аллель – протективный фактор при мигрени
<i>LTA</i>	Лимфотоксин	Модуляция болевого порога	rs2844482, rs2071590, rs2239704, rs909253, rs3889157	CC генотип rs2844482 ассоциирован с мигренью, TGAAC гаплотип (rs2844482, rs2071590, rs2239704, rs909253, rs3889157)
<i>MAOA</i>	Моноамин оксидаза А	Метаболизирует триптаны	VNTR (30 bp в промотерной области)	Слабая ассоциация короткой аллели с мигренью без ауры у мужчин
			941T>G	T941G генотип ассоциирован с мигренью
<i>MEF2D</i>	Фактор, стимулирующий миоциты 2	Регуляция нейрональной дифференциации, контроль активирующих синапсов	rs1050316, rs3790455	Ассоциация с мигренью без ауры
<i>MER1A</i>	Меприн А	Гидролиз субстанции P, участие в болевой трансмиссии	Ex4-20A>T	Возможная ассоциация с мигренью
<i>MMP2</i>	Матриксная металлопротеаза 2	Регуляция проницаемости гемато-энцефалического барьера	-735C>T	CC генотип ассоциирован с большей концентрацией металлопротеазы у пациентов с мигренью
<i>MMP3</i>	Матриксная металлопротеаза 2			Взаимодействует с полиморфизмами (-1171 5A>6A) и ACE (rs1799752), увеличивая риск мигрени

<i>MMP9</i>	Матриксная металлопротеаза 9		rs3918242, rs2234681, rs17576	CLQ гаплотип ассоциирован с большей концентрацией металлопротеазы у пациентов с мигренью
<i>MTHFD 1</i>	Метилентетрагидрофолатдегидрогеназа	Регуляция уровня гомоцистеина, модуляция ноцицепции, влияние на нейрональную возбудимость и эндотелий	rs2236225,	QQ генотип вместе с TT генотипом MTHFR C677T увеличивают риск мигрени
<i>MTHFR</i>	Метилентетрагидрофолатредуктаза		rs1801133	T аллель и TT генотип ассоциированы с мигренью, прежде всего мигрени с аурой.
			rs1801133, rs1801131	Аллели T677 и 1298C ассоциированы с мигренью
<i>NOS2</i>	NO-синтаза 2	Регуляция сосудистого тонуса, влияние на эндотелий	rs3833912	11 повторов аллели повышает риск мигрени
			rs2297518, rs2779249	Аллель A (rs2297518) и AA гаплотип (rs2297518, rs2779249) ассоциированы с мигренью
<i>NOS3</i>	NO-синтаза 3		rs3918166	Малая аллель A встречается чаще при мигрени с аурой, чем при мигрени без ауры.
			Комбинация rs743506 (<i>NOS3</i>) и rs2297518 (<i>NOS2</i>)	Увеличение риска мигрени
			rs743506; rs2070744, rs1799983	GA генотип rs743506 чаще у здоровых, чем при мигрени, "CC a Glu G" и "CC b Glu G" гаплотипы чаще при мигрени с аурой
<i>OPRM1</i>	Мю1 опиоидный рецептор		Антиноцицептивная система	118A>G
<i>PGR</i>	Прогестероновый рецептор	Участие в развитии менструальной мигрени	rs1042838	A1A2 генотип и A1 аллель протективные при мигрени
<i>PLAUR</i>	Активатор плазминогена	Участие в воспалении	rs344781	Ассоциирован с мигренью с аурой

<i>PONI</i>	Параоксидаза 1	Участие в оксидативном стрессе	p.Gln192Arg	192QQ генотип и 192Q аллель – факторы риска более раннего начала мигрени
<i>PTGS2</i>	Простагландин-эндопероксидаза 2	Регуляция нейрогенного воспаления	765G>C, 1195A>G	Частота GG и GC (765G>C) генотипов выше при мигрени по сравнению со здоровыми.
<i>RAMP1</i>	Рецептор кальцитонин-родственного пептида	Кальцитонин-родственный пептид – основной нейромедиатор, принимающий участие в развитии мигрени	rs3754701	Незначительно ассоциирован с мигренью у мужчин
<i>RHAG</i>	Rh-ассоциированный гликопротеин	Регуляция ионных каналов	507G>T	Возможная взаимосвязь с мигренью
<i>PTGIR</i>	Простагландиновый рецептор I2	Участие в воспалении	c.866A > T	Ассоциирован с мигренью
<i>PTX3</i>	Пентраксин 3	Участие в процессе воспаления	rs3816527	C аллель значимо ассоциирована с мигренью, в основном у мужчин
<i>SLC1A2</i>	Транспортер глутамата	Регуляция уровня глутамата	SNP (A>C)	У носителей A аллели чаще злоупотребление анальгетиками
<i>SLC6A3</i>	Транспортер дофамина 3	Регуляция уровня дофамина	rs40184	Ассоциация с мигренью с аурой
<i>SLC6A4</i>	Нейротрансмиссивный транспортер 4	Регуляция уровня нейротрансмиссивов, в основном серотонина	VNTR STin2	Генотип 12.12 увеличивает риск мигрени с аурой в 2 раза
			rs1979572, rs2066713	Ассоциация A аллели rs1979572 с мигренью с аурой у женщин, но низкая распространенность мигрени с аурой A-аллели rs2066713.
			5-HTTLPR	SS генотип ассоциирован с мигренью с аурой

<i>SLC20A2</i>	Транспортер фосфатов	Играет роль в гомеостазе фосфатов	p.Val507Glufs*2	Сдвиг рамки считывания ассоциирован с мигренью без ауры
<i>STX1A</i>	Синтаксин 1А	Регуляция функции калиевых каналов	rs941298, rs6951030	ТТ генотип rs941298 ассоциирован с мигренью без ауры. GG и GT rs6951030 ассоциирован с мигренью
			rs4363087, rs941298, rs6951030, rs2293489	rs4363087, rs941298 ассоциированы с мигренью без ауры. А-G rs6951030-rs4363087 и А-C rs4363087-rs2293489 гаплотип ассоциирован с мигренью
			rs941298, rs6951030, rs941298, rs4363087	А-Т-G rs6951030-rs941298-rs4363087 гаплотип повышает риск мигрени
<i>SYNE1</i>	Нуклеарная оболочка	Регуляция сократимости гладкомышечных клеток сосудов	rs9371601	Т аллель ассоциирована с менструальной мигренью
<i>TARBP2</i>	РНК связывающий протеин 2	Связь с мигренью не ясна	rs11170566	TTGGG (rs4448731-rs17110477-rs12229394-rs4760820-rs1352250) гаплотип ассоциирован с мигренью
<i>TGFBI</i>	Фактор трансформации роста 1	Участие в развитии воспаления	-800G/A, -509C/T, 869 T/C, 915G/C	509C/T ассоциирован с мигренью, CC генотип и носительство С-аллели 869 T/C ассоциированы с мигренью
<i>TGFBR2</i>	Бета-2 рецептор к фактору трансформации роста	Участие в развитии воспаления	rs7640543	Ассоциирован с мигренью без ауры
<i>TLR4</i>	Толл-подобный рецептор	Участие в развитии воспаления	896 A > G	Ассоциирован с мигренью
<i>TNF</i>	Фактор некроза опухоли	Участие в развитии воспаления	rs1800629	Ассоциация носительства А-аллели с мигренью
			252A>G	Ассоциирован с мигренью

			rs3093664	Носительство G аллели ассоциировано с менструальной мигренью
<i>TNFRSF1B</i>	1B рецептор фактора некроза опухоли	Участие в развитии воспаления	rs5745946	15 bp инсерция ассоциирована с мигренью
<i>TPH1</i>	Триптофан гидроксилаза 1	Синтез серотонина и мелатонина	218C > A	AA генотип чаще у здоровых, чем у пациентов с мигренью
<i>TRPM8</i>	Меластатиновые ионные каналы	Может быть вовлечен в развитие аллодинии	rs17862920, rs10166942	Ассоциация с мигренью без ауры
			rs17863838	Ассоциация носительства G аллели с мигренью без ауры
			rs10187654	Ассоциация носительства C аллели с мигренью с аурой
			rs10166942	Ассоциация с мигренью
<i>TYMS</i>	Тимидилат-синтаза	Регуляция уровня гомоцистеина	2R/3R, в сочетании с полиморфизмом MTHFR rs1801133	Сочетание 3R3R и TT генотипа увеличивают риск мигрени с аурой
<i>UFL1</i>	UFM1 специфическая лигаза	Участие в клеточной пролиферации	rs4598081	Ассоциация с мигренью с аурой
			rs11153058	Ассоциация с мигренью без ауры
<i>VDR</i>	Рецептор витамина D	Регуляция обмена серотонина и дофамина	rs2228570	Ассоциация с мигренью
			rs731236	Ассоциация с мигренью
<i>VEGFA</i>	Эндотелиальный сосудистый фактор роста A	Участие в процессах воспаления	rs699947, rs1570360, rs2010963	Гаплотип AGC (rs699947, rs1570360, rs2010963) ассоциирован с мигренью с аурой

1.3 Ассоциативные исследования (genome-wide association study, GWAS)

На протяжении последней декады было проведено несколько ассоциативных исследований мигрени [18, 54, 86, 101]. В этих исследованиях проанализировано несколько миллионов полиморфизмов в крупных популяциях. Ассоциированные

с мигренью полиморфизмы представлены в Таблице 1.3. Большинство из этих полиморфизмов связано с нейрональными, сосудистыми, металлопротеиназными и ионными сигнальными путями. Кроме этого, ассоциативные исследования показали, что с одной стороны МА и МБА – генетически гетерогенные состояния. С другой стороны, исследовании Meng W. с соавт [173] напротив, были исследованы полиморфизмы, универсальные для любого типа головной боли, отражающие общие механизмы патогенеза.

Ассоциативные исследования подтвердили участие нейрональных, сосудистых, ионных механизмов в развитии мигрени, но значимости каждого конкретного полиморфизма оказалось недостаточно, чтобы рассматривать его в качестве биомаркера заболевания [255]. Данный тезис был проиллюстрирован в работе Gupta R.M. с соавт [109], где полиморфизм rs9349379 гена *PHACTR1* оказался значимым для пяти заболеваний: мигрени, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, фибромышечной дисплазии и диссекции позвоночной артерии. Этот полиморфизм влияет на экспрессию гена *EDN1*, который кодирует эндотелин-1. Эндотелин-1 является мощным вазоконстриктором, доказана его роль в патогенезе мигрени [122].

В литературе немало и других примеров. Полиморфизм rs1572668 гена *LRR1Q3* также ассоциирован с шизофренией [211]. Полиморфизм rs4910165 гена *MRVII* ассоциирован с повышенной агрегацией тромбоцитов [127]. Полиморфизм rs138556413 гена *CARF* ассоциирован с риском инфаркта миокарда в молодом возрасте [181]. А полиморфизм rs6478241 в гене *ASTN2* связан со снижением объема гиппокампа [36].

Таблица 1.3. Полиморфизмы, ассоциированные с мигренью по данным ассоциативных исследований [18, 19, 86, 101, 173, 196, 277].

Полиморфизм	Хромосома	Ген	Кодируемый белок и функция	Ассоциация с мигренью	Ассоциация с МА	Ассоциация с МБА	Ассоциация с ГБ
rs10218452	1	<i>PRDM16</i>	Транскрипторный фактор, дифференцировка адипоцитов	+		+	+
rs1572668	1	<i>LRR1Q3</i>	Белок обнаруживается в ткани яичек	+			
rs2078371	1	<i>TSPAN2</i>	Транспанин-2, регулятор клеточной активности	+			+
rs6693567	1	<i>ADAMTSL4</i>	Развитие нервной системы	+			+
rs1925950	1	<i>MEF2D</i>	Дифференцировка нервной и мышечной ткани	+		+	+
rs10915437	1	<i>AJAP1</i>	Адгезия клеток	+			
rs2036465	1	<i>MACF1</i>	Регуляция клеточной миграции				+
rs7555006	1	<i>CDKN2C</i>	Регуляция клеточного роста				+
rs3748784	1	<i>PTBP2</i>	Регулятор сплайсинга				+
rs138556413	2	<i>CARF</i>	Активатор мозгового нейротрофического фактора BDNF	+		+	+
rs10166942	2	<i>TRPM8</i>	Холодовые и ментоловые рецепторы	+	+	+	+
rs6791480	3	<i>TGFBR2</i>	Рецептор к трансформирующему фактору роста	+		+	+

rs13078967	3	<i>GPR149</i>	Фактор роста фолликулов яичника	+			+
rs7684253	4	<i>SPINK2</i>	Регуляция сперматогенеза	+			
rs9349379	6	<i>PHACTR1</i>	Белок, связывающий актин и фосфатазу 1. Ассоциирован также с ИБС	+		+	+
rs14000291 3	6	<i>NOTCH4</i>	Регуляция внутриклеточных сигнальных путей	+			
rs10456100	6	<i>KCNK5</i>	Пораформирующий Р-домен калиевых каналов	+			
rs67338227	6	<i>FHL5/UFL1</i>	Активатор сперматогенеза	+	+	+	+
rs28455731	6	<i>GJA1</i>	Компонент щелевых контактов астроцитов	+			+
rs1268083	6	<i>HEY2</i>	Транскрипторный фактор, регуляция развития тканей сердца	+			
rs2072806	6	<i>BTN2A2</i>	Метаболизм жиров				+
rs18616689 1	7	<i>SUGCT</i>	Сукцинат-- Гидроксиметилглутарат СоА-трансфераза	+			
rs10155855	7	<i>DOCK4</i>	Внутриклеточные сигнальные пути	+			
rs1835740	8	<i>MTDH</i>	Регуляция альтернирующего сплайсинга	+	+		
rs10504861	8	<i>MMP16</i>	Матриксная металлопротеаза 16			+	
rs6478241	9	<i>ASTN2</i>	Регуляция нейрональной миграции	+		+	+

rs4596713	9	<i>FXN</i>	Белок фратаксин, функция неизвестна					+
rs2506142	10	<i>NRP1</i>	Нейропилин, кофактор васкулярного эндотелиального фактора роста	+				
rs10786156	10	<i>PLCE1</i>	Фосфолипаза, модулирует кардиальные бета-адренорецепторы	+				
rs12260159	10	<i>HPSE2</i>	Гепараназа2. Влияние на проницаемость клеточной мембраны	+				
rs2223089	10	<i>ARMS2</i>	Белок обнаруживается в плацентарной ткани	+				+
rs2895526	10	<i>CAMK1D</i>	Кальмодулин-зависимая протеинкиназа, регуляция клеточных сигнальных путей					+
rs4910165	11	<i>MRVII</i>	Супрессор опухолевого роста	+				+
rs11031122	11	<i>MPPED2</i>	Белок, содержащий домен к металлофосфоэстеразе	+				
rs10895275	11	<i>YAP1</i>	Пролиферация клеток	+				
rs561561	11	<i>IGSF9B</i>	Развитие нервной ткани	+				
rs56349329	11	<i>ATG13</i>	Активность фагосом					+
rs1024905	12	<i>FGF6</i>	Фактор роста фибробластов	+				+
rs11172113	12	<i>LRP1</i>	Рецептор липопротеинов низкой плотности	+	+		+	+
rs11172113	12	<i>TARBP2/NPFF</i>	Регуляция транскрипции РНК			+	+	
rs6606710	12	<i>MYO1H</i>	Миозин 1H					+

rs7300001	12	<i>IFT81</i>	Внутриклеточный транспорт					+
rs11624776	14	<i>ITPK1</i>	Активация кальций-зависимых хлорных каналов	+				
rs77505915	16	<i>CFDP1</i>	Развитие тканей кранио-фациальной области	+				+
rs4081947	16	<i>ZCCHC14</i>	Белок, связывающий ионы цинка	+				
rs75213074	17	<i>WSCD1</i>	Регуляция активности сульфотрансферазы	+				
rs17857135	17	<i>RNF213</i>	Функция неизвестна	+				
rs8614	17	<i>NUFIP2</i>	Связывание РНК					+
rs77804065	17	<i>LINC02210-CRHR1-MAPT</i>	Регуляция транскрипции гена					+
rs4941139	18	<i>ZCCHC2</i>	Связывание аминокислот					+
rs111404218	20	<i>JAG1</i>	Белок связан с Notch рецепторами	+				
rs4814864	20	<i>SLC24A3</i>	Калий-зависимые натриево-кальциевые каналы	+				
rs144017103	20	<i>CCM2L</i>	Развитие сосудистой стенки	+				
rs1555132	20	<i>NOLAL</i>	Клеточная пролиферация					+
rs12845494	X	<i>MED14</i>	Активатор транскрипции РНК	+				

Таким образом, ассоциативные исследования доказали, что мигрень – комплексное заболевание, в развитии которого участвуют различные механизмы. Что касается генетической предрасположенности, то она включает наследственно

обусловленные нейрональную и сосудистую дисфункцию, нарушение активности металлопротеаз и каналопатию.

1.4 Выделение фенотипов мигрени, эндофенотипы и индексы генетического риска мигрени

Особенность мигрени состоит в том, что это неврологическое заболевание, имеющее очерченный фенотип при отсутствии каких-либо биомаркеров. Для подобных заболеваний было введено понятие эндофенотипа. Это генетически-эпидемиологический показатель, который отражает риск заболевания, но не обязательно проявляется клинически. Критериями эндофенотипа являются [104]:

1. Эндофенотип ассоциирован с заболеванием в популяции;
2. Эндофенотип наследуется;
3. Эндофенотип первично независимое состояния и не зависит от клинической манифестации заболевания;
4. Внутри семей отмечается косегрегация эндофенотипа и заболевания;
5. Эндофенотип, отмеченный у больного члена семьи, обнаруживается у здоровых членов чаще, чем в общей популяции.

Исследование эндофенотипов должно базироваться на выделении дополнительных клинических подтипов мигрени [186]. Например, подтип мигрени с односторонними краниальными вегетативными симптомами был описан Barbanti P. с соавт [26]. Эти пациенты отличаются большей продолжительностью приступов (более 72 часов), односторонней ГБ, высокой интенсивностью цефалгии и наличием аллодинии и фотофобии.

В другом исследовании на основании данных исследования CaMEO было выделено восемь подтипов мигрени в зависимости от коморбидности [159]:

1. Тип 1. Пациенты с большим количеством коморбидных заболеваний (5,7% пациентов). Коморбидность включала респираторные (бронхиальная астма, бронхит), сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет), желудочно-кишечные (гастроэзофагальный рефлюкс, синдром

раздраженного кишечника), психические (тревога, депрессия, панические атаки), неврологические заболевания (инсомния, синдром беспокойных ног, головокружения), хронические болевые синдромы (артриты, дорсалгия, фибромиалгия). Распространенность хронической мигрени при типе 1 составляла 23%. У 15% диагностирована ЛИГБ. У 29% отмечалась МА. У 40% была тяжелая мигрень. У 47% была аллодиния. У 64% отмечался излишний вес и ожирение. Лишь 12% получали профилактическое лечение мигрени.

2. Тип 2. С преимущественно респираторной и психиатрической коморбидностью. К такому типу относятся 11,3% пациентов с мигренью. Распространенность ХМ среди них – 13%, ЛИГБ – 20,4%. Тяжелую мигрень имели 44%. Аллодиния отмечена у 58%. МА диагностирована у 37%. Профилактику получали 19%.

3. Тип 3. С преимущественно респираторной и болевой коморбидностью. Это – 7,7% пациентов с мигренью. ХМ в этой подгруппе была у 14 ЛИГБ – у 23%, тяжелая мигрень – у 46%, аллодиния – у 55%, ауры – у 33%. Профилактическую терапию мигрени в этой группе получали 19%.

4. Тип 4. С преимущественно респираторной коморбидностью. В эту подгруппу вошли 19,9% пациентов с мигренью. ХМ была у 7,2%, ЛИГБ – у 11,1%, тяжелая мигрень – у 38%, аллодиния – у 48%, аура мигрени – у 28%. Профилактику получали 8,4%.

5. Тип 5. С преимущественно психиатрической коморбидностью. К данному типу относятся 7,6% пациентов. Распространенность ХМ в данной подгруппе составляет 10,8%, ЛИГБ – 16%, тяжелой мигрени – 46%, аллодинии – 49%, ауры – 29%. Профилактику в этой группе получали 12%.

6. Тип 6. С преимущественно кардиоваскулярной коморбидностью. Это 7,7% пациентов. В данной подгруппе ХМ встречается в 7,6%, ЛИГБ – в 14,1%, тяжелая мигрень – у 29%, аллодиния – у 3,2%, аура – у 34%. В этой группе профилактическая терапия проводилась у 21% пациентов.

7. Тип 7. С преимущественно болевыми синдромами другой локализации. К этой группе относятся 6,1% пациентов. В данной подгруппе ХМ была у 14,2%, медикаментозно-индуцированная головная боль – у 20%, тяжелая мигрень – у 33%, аллодиния – у 3,2%, аура – у 35%. Профилактическая терапия была у 16%.

8. Тип 8. С минимальной коморбидностью. В данную группу входят 34% пациентов. В этой подгруппе ХМ встречается в 4,8%, ЛИГБ – в 8,9%, тяжелая мигрень – у 30%, аллодиния – у 3,2%, аура – у 20%. В данной группе профилактическая терапия проводилась у 9% пациентов.

Данное исследование показало, что любая коморбидность, в особенности множественная, существенно утяжеляет течение симптомов самой мигрени. Общие звенья патогенеза мигрени и коморбидных заболеваний, в том числе генетически детерминированные, могут лежать в основе симптообразования мигрени [11].

Индекс генетического риска – метод оценки комплексного влияния нескольких полиморфизмов, полученных в ассоциативных исследованиях, на риск заболевания и коморбидность [52]. Данный метод имеет ряд ограничений, прежде всего всилу риска ложноположительных и некорректных результатов [12]. Тем не менее, несколько исследований при мигрени было проведено. Так, в популяции роттердамского исследования выявленный методом индекса генетического риска полиморфизм rs67338227 значимо влиял на мозговой кровоток [143]. В исследовании Pisanu С. с соавт [199] было получено, что индекс генетического полиморфизма ассоциирован с МБА, но не с МА.

1.5. Эпигенетические исследования при мигрени

Внешние факторы, прежде всего такие, как стресс и уровень гормонов, могут влиять на экспрессию генов, ассоциированных с мигренью, и тем самым изменять течение заболевания. Эпигенетика включает в себя изменения структуры ДНК без изменения генетического кода, что приводит к ремоделированию хроматина и, как следствие, влиянию на транскрипционный потенциал и экспрессию генов.

Основные эпигенетические модификации или «метки» - это посттрансляционные модификации хвостов гистоновых белков и метилирования ДНК, вместе составляющие эпигеном. Эти метки катализируются ферментами, включая гистоновые деацетилазы, гистоновые ацетилтрансферазы и ДНК-метилтрансферазы. Эпигенетические процессы играют важную роль в программировании длительных реакций на сигналы окружающей среды [73].

Например, эстрогеновый β -рецептор регулирует экспрессию транспортера глюкозы Glut4, поддерживая низкий уровень метилирования ДНК на его промоторе, тем самым обеспечивая его активацию [217]. В экспериментальных условиях показано, что введение агониста эстрогенового β -рецептора увеличивала синтез гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [247], тогда как активация α -рецептора эстрогена усиливала экспрессию астроцитарного транспортера глутамата Glut1 (*EAAT1*) [152], тем самым изменяя баланс между тормозной и возбуждающей нейротрансмиссией. Этот баланс нарушается при мигрени, что приводит к повышенной возбуждающей активности нейронов.

Исследование, где оценивалось влияние стресса на эпигеном, показало, что плохая материнская забота, стресс в раннем возрасте, может надолго повлиять на поведение и стрессовую реакцию потомства крыс на протяжении всей их жизни за счет увеличения метилирования ДНК на специфическом для мозга промоторе гена глюкокортикоидного рецептора Nr4a3, основного рецептора глюкокортикоидных гормонов стресса [262]. Другие исследования связывают стресс в раннем возрасте и во взрослом возрасте с широким спектром длительных эпигенетических изменений генов-эффекторов стресса (например, *BDNF*), влияющих на структурные и функциональные аспекты мозга, такие как стрессореактивность и синаптическая пластичность [120]. Таким образом, возможно, что стресс может вызвать долгосрочные изменения, снижая порог возникновения приступов мигрени за счет эпигенетической модификации во всем мозге.

Таким образом, комплексный анализ на основе массивов данных популяционных исследований в сочетании с секвенированием генома следующего поколения позволит изучить эпигенетические метки для дальнейшего обнаружения факторов, влияющих на наследование и течение мигрени.

1.6. Ассоциация генетических полиморфизмов с клиническими симптомами мигрени и эффективностью терапии

Наиболее важным для клинической практики является предикция не только риска возникновения, но и течения мигрени, а также ответа на терапию [1, 59]. Так, полиморфизмы rs2274316 и rs11172113 ассоциированы с более частыми приступами мигрени [75].

В исследовании Ling Y.H. с соавт [158] изучали влияние полиморфизма rs10166942 в гене *TRPM8*, кодирующим структуру холодовых и ментоловых рецепторов. Было показано, что данный полиморфизм связан с хронификацией мигрени и развитием аллодинии.

По данным исследования Barbanti P. с соавт [25] I/D полиморфизм (rs72393728/rs141116007) гена *DBH*, кодирующего дофамин-бета-гидроксилазу ассоциирован с развитием медикаментозно-индуцированной головной боли при хронической мигрени.

Важным аспектом является возможность использовать генетические маркеры для предикции эффективности терапии. В исследовании Christensen A.F. с соавт [59] полиморфизм rs2651899 в гене *PRDM16*, ассоциирован с положительным ответом на триптаны.

Интересное исследование было проведено в Датском центре головной боли на популяции 2219 пациентов [136]. Оценивался индекс полигенного риска и ответ на специфическую противомигренозную терапию. Индекс генетического риска был связан с двукратным увеличением риска мигрени. Кроме этого полученная значимая прямая связь между показателем индекса полигенного риска и

эффективностью триптанов. При этом связи индекса полигенного риска с неспецифической терапией приступа (НПВС) и профилактикой (бета-блокаторы, антиконвульсанты, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты ангиотензиновых рецепторов II, ингибиторы АПФ, антидепрессанты) получено не было.

В исследовании Cargnin S. с соавт [47] изучался индекс генетического риска ответа на триптаны у пациентов с мигренью без ауры. Для анализа, были выбраны полиморфизмы, ассоциированные с мигренью без ауры согласно геномным исследованиям (rs9349379, rs2078371, rs6478241, rs11172113, rs1024905, и rs6724624). Сочетание полиморфизмов *TRPM8* rs6724624 и *FGF6* rs1024905 было ассоциировано с риском непостоянного ответа на триптаны (ОШ, 0.62; 95%ДИ, 0.43-0.89). Исследование показало перспективность и клиническую значимость поиска предикторов ответа на стандартную терапию.

Таким образом, результаты ранее проведенных генетических исследований позволили уточнить механизмы развития мигрени, выявить генетические факторы риска, которые, тем не менее, не достигли по степени влияния на заболевание уровня значимого биомаркера. Показана перспективность дальнейших исследований в следующих направлениях:

1. Выделение клинических вариантов течения мигрени и поиск их генетических характеристик;
2. Исследование общих с коморбидными заболеваниями генетических биомаркеров мигрени;
3. Изучение комплексных генотипов, которые имеют большую ассоциацию с заболеванием, чем один полиморфизм;
4. Анализ предикторов ответа на терапию мигрени.

Глава 2.

Пациенты, материал и методы исследования

В неинтервенционное исследование были включены 544 пациента с мигренью из базы данных ООО «Университетская клиника головной боли», обратившихся в 2011-2015 годах.

2.1. Характеристика пациентов и здоровых доноров

Среди 544 пациентов с мигренью женщин было 451 (82,9%), мужчин – 93 (17,1%). Средний возраст $42,0 \pm 10,6$ года. У 368 (67,8%) отмечалась эпизодическая мигрень, а у 176 (32,2%) – хроническая мигрень.

В период наблюдения депрессия диагностирована у 240 (44,1%) пациентов. Среди пациентов с ХМ депрессия выявлена у 71,0% пациентов, а у пациентов с ЭМ в 31,5% случаев.

В период наблюдения среди всех обследованных у 244 (44,9%) пациентов выявлялись признаки лекарственно-индуцированной (абузусной) головной боли, соответствующей критериям МКГБ 3 (2018). Нами изучалась представленность симптомов зависимости у пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ. Для этой цели были выбраны 75 пациентов (9 мужчин и 66 женщин) с хронической мигренью и ЛИГБ, в возрасте $41,1 \pm 12,8$ лет (от 21 до 65 лет).

Контрольную группу ($n=371$) для генетического тестирования составили условно здоровые жители Москвы и Московской области европеоидной расы (популяционный контроль). Контрольная группа набиралась на станции переливания крови в г. Москва. Согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001 г. N 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов» [14], это были люди старше 18 лет, у которых исключались

значимые заболевания: гемотрансмиссивные болезни, злокачественные новообразования, болезни крови, органические заболевания ЦНС, психические заболевания, наркомания, алкоголизм, сердечно-сосудистые заболевания, болезни органов дыхания, болезни органов пищеварения, заболевания печени и желчных путей, заболевания почек и мочевыводящих путей в стадии декомпенсации, диффузные заболевания соединительной ткани, болезни эндокринной системы, болезни ЛОР-органов, глазные болезни, кожные болезни, остеомиелит.

С целью исследования специфичности полиморфизма гена *MTDH* для мигрени были введены дополнительные группы сравнения:

- 9 пациентов с кластерной головной болью (6 женщин и 3 мужчин, средний возраст $44,7 \pm 12,5$ лет)
- 20 пациентов с хронической головной болью напряжения (16 женщин и 4 мужчин, средний возраст $42,0 \pm 11,6$ лет).

Это были пациенты, обратившиеся в ООО «Университетская клиника головной боли». Диагнозы кластерной головной боли и хронической головной боли напряжения выставлялись в соответствии с Международной классификации головной боли III пересмотра (МКГБIII) 2013. Пациенты подписывали форму информированного согласия об участии в генетическом тестировании. Для генетического тестирования пациенты сдавали образцы цельной крови (2 мл).

Все пациенты и доноры, проходившие генетическое тестирование, были европеоидной расы, проживали в Московском регионе.

2.2. Критерии включения/невключения/исключения

Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Пациенты с диагнозом мигрень (мигрень без ауры, мигрень с аурой, хроническая мигрень), согласно Международной классификации головной боли III пересмотра (МКГБ III) 2013 г.; G43.0-2 по критериям МКБ-10
2. Длительность течения мигрени более 6 месяцев перед включением в исследование;

3. Пациенты в возрасте 18—75 лет;
4. Приверженность пациента к участию в исследовании (согласие длительно вести Дневник головной боли, являться на визиты, заполнять анкеты);

Критериями невключения/исключения в исследование являлись:

1. Диагноз вероятной мигрени;
2. Наличие других форм первичной и вторичной головной боли;
3. Неспособность пациента четко охарактеризовать головную боль, когнитивные расстройства или иные обстоятельства, ограничивающие возможность пациента заполнять Дневник головной боли и выполнять рекомендации врача-исследователя.
4. Пациенты за 3 месяца до начала наблюдения и в период наблюдения, принимающие профилактическую терапию мигрени (антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин, дулоксетин), антиконвульсанты (топирамат, ламотриджин, вальпроевая кислота), гипотензивные средства (метопролол, пропранолол, кандесартан, лизиноприл), блокаторы кальциевых каналов (циннаризин), онаботулотоксин типа А, габапентин, прегабалин, препараты моноклональных антител к CGRP или их рецепторам (эренумаб, фреманезумаб, эптинезумаб, галканезумаб), блокаторы CGRP рецепторов (атоджепант, уброджепант), блокады затылочных нервов;
5. Пациенты за 3 месяца до начала наблюдения и в период наблюдения, принимающие профилактическую терапию мигрени при помощи нейростимуляции (прибор Цефали, электрическая стимуляция затылочных нервов);
6. Пациенты в период наблюдения, принимающие по другим показаниям следующие препараты: антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин, дулоксетин), антиконвульсанты (топирамат, ламотриджин, вальпроевая кислота), гипотензивные средства (метопролол, пропранолол, кандесартан, лизиноприл), габапентин, прегабалин, блокаторы кальциевых каналов (циннаризин), онаботулотоксин типа А.

2.3. Дизайн исследования

Оценка состояния больных проводилась при первичном обращении пациента с основной жалобой на головную боль (визит 1), через 6 месяцев (визит 2) и через 12 месяцев (визит 3). В последующем контроль состояния пациентов осуществлялся с помощью телефонных визитов 1 раз в год на протяжении 4 лет (4 визита) или очных визитов по просьбе пациента. Во время первичного и последующих визитов проводилась: оценка качественных и количественных характеристик головной боли, жалоб по системам и органам, эмоционального статуса, неврологический осмотр, сбор семейного анамнеза. Если пациент выбывал из исследования из-за назначенной терапии, то он мог быть повторно включен в исследование спустя 6 месяцев после завершения терапии (Таблица 2.1).

Таблица 2.1. Процедуры, проводимые на визитах исследования.

Процедуры	Визит 1 Месяц 0	Визит 2 Месяц 6	Визит 3 Месяц 12	Визит 4-7, телефонные визиты Месяц 24, 48, 72, 86
Подписание формы информированного согласия	+			
Сбор жалоб	+	+	+	+
Анамнез заболевания, включая наследственный	+			
Общесоматический и неврологический осмотр	+	+	+	
Консультация психиатра (по показаниям)	+			
Оценка соответствия критериям включения/ невключения/ исключения	+	+	+	+
Оценка сопутствующих заболеваний и состояния	+	+	+	+
Сопутствующая терапия	+	+	+	+
Выдача дневника головной боли, разъяснение	+			

по использованию				
Анализ дневника головной боли		+	+	+
Генетическое тестирование	+			
Шкала депрессии Бека	+		+	

2.4. Изучаемые показатели

Изучаемые показатели были выбраны в соответствии с рекомендациями Международного общества головной боли (Рекомендации по проведению контролируемых исследований профилактической терапии у взрослых пациентов с ХМ [235], Рекомендации Международного общества головной боли по проведению контролируемых исследований по купированию приступов мигрени у взрослых, 3-я версия, [249], Руководство по проведению контролируемых исследований при мигрени, 3-я версия. Рекомендации для исследователей [250].

В качестве показателей клинической оценки были выбраны:

1. Количество дней с мигренью в месяц. День с мигренью согласно указанным рекомендациям – день, когда у пациента была мигренозная головная боль в соответствии с критериями МКГБ III в течение 4-х и более часов, либо у пациента наступил регресс головной боли или ее существенное облегчение в течение 2-х часов после приема триптана или препарата эрготамина.
2. Количество дней с головной болью в месяц – количество дней, когда присутствовала умеренная/интенсивная головная боль в течение 4-х и более часов, либо у пациента наступил регресс головной боли или ее существенное облегчение в течение 2-х часов после приема триптана или препарата эрготамина.
3. Доля пациентов-респондеров. Респондер – пациент, у которого произошло снижение дней с мигренью и/или дней с умеренной/интенсивной головной болью на 50% и более в течение 2=х месяцев терапии.

Нереспондерами (резистентными) считались пациенты, не отвечающие как на терапию приступа, так и на профилактику. Ответом на терапию приступа считалось по крайней мере 50% снижение интенсивности боли в течение 2-х часов после приема препарата. Оценивалось по меньше мере два препарата из

различных групп: триптаны, препараты эрготамина и комбинированные анальгетики. Профилактическая терапия расценивалась как эффективная, если у пациента количество дней с головной болью снижалось более, чем на 50%. Оценивалось по меньшей мере два препарата из различных групп: бета-блокаторы (метопролол и пропранолол), блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан), антиконвульсанты (топирамат, вальпроевая кислота), антидепрессанты (амитриптилин и венлафаксин), онаботулотоксин А.

4. Количество дней с приемом анальгетиков и/или триптанов в месяц – количество дней, когда пациент принял хотя бы одну дозу анальгетика и/или триптана.

Для верификации ежемесячного количества дней с головной болью, количества дней с мигренью и ежемесячно потребляемых анальгетиков и/или триптанов использовался Дневник головной боли.

Если у пациента в период наблюдения выявлялась депрессия (депрессивный эпизод (шифр F32 по МКБ-10), рекуррентное депрессивное расстройство (шифр F33 по МКБ-10), смешанное тревожное и депрессивное расстройство (шифр F41.2 по МКБ-10), то пациенту предлагалась консультация психиатром клиники, назначение антидепрессивной терапии согласно рекомендациям в соответствии с стандартами первичной медико-санитарной помощи при депрессиях легкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях (от 5 февраля 2013 г). При назначении антидепрессивной терапии пациент исключался из наблюдательной части исследования. При изучении депрессии у пациентов с мигренью оценивалась доля пациентов-респондеров. Респондерами считались пациенты, у которых уровень депрессии, оцененной по шкале Бека, снизился на 3 более баллов (рекомендации Национального Института Здоровья и Клинического совершенства, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)) [182].

Если у пациента в период наблюдения диагностировалась лекарственно-индуцированная головная боль, то пациенту предлагалась детоксикация в

соответствии с рекомендациями Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) [77]. В случае проведения детоксикации пациент также выбывал из наблюдательной части исследования.

Значимым результатом, позволяющим считать сочетанный генотип биомаркером заболевания, рассматривался статистический показатель отношения шансов (ОШ) свыше 20, а защитным – при показателе относительного риска ниже 0,02.

2.5. Психометрическое тестирование

1. Для оценки выраженности депрессии использовалась Шкала депрессии Бека [29]. Это опросник, включающий в себя 21 категорию симптомов и жалоб, каждый из которых состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения значимости симптома для степени тяжести депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома, каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Суммарный балл может составлять от 0 до 62.

Пациенту давались следующие инструкции: «Вам предлагается опросник с несколькими утверждениями. Пожалуйста, определите в каждой группе одно утверждение, которое в наибольшей соответствует Вашему самочувствию на этой неделе. Если несколько утверждений из одной группы кажутся Вам одинаково хорошо подходящими, то отметьте все».

При интерпретации данных считался суммарный балл по всем категориям, а также субшкалы (пункты 1-13 – когнитивно-аффективная субшкала, пункты 14-21 – субшкала соматических проявлений депрессии). Интерпретация была следующей: 0-9 – отсутствие депрессивных симптомов, 10-15 – легкая депрессия, 16-19 – умеренная депрессия, 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести), 30-63 – тяжелая депрессия.

Шкала депрессии Бека давалась всем пациентам с симптомами депрессии наблюдательной части исследования на визитах 1, 2 и 3.

2. У пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью использовался Лидский опросник зависимости (LDQ, Leeds Dependence Questionnaire) [46]. Это опросник, состоящий из 10 вопросов, позволяющий оценить степень зависимости от различных веществ. Опросник чувствителен для выявления как легкой, так и тяжелой зависимости. Каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Суммарный балл может составлять от 0 до 30.

Пациенту давались следующие инструкции: «Вам предлагается опросник с несколькими утверждениями. Пожалуйста, определите в каждой группе одно утверждение, которое в наибольшей соответствует Вашему самочувствию в течение последних двух недель. Если несколько утверждений из одной группы кажутся Вам одинаково хорошо подходящими, то отметьте все». Интерпретация опросника: 0 – нет зависимости; от 1 до 10 – легкая зависимость; от 10 до 20 – умеренная зависимость; от 21 до 30 – выраженная зависимость.

3. Интенсивность боли оценивалась по Визуальной аналоговой шкале. Она представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см и расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить». Пациенту предлагают разместить линию, перпендикулярно пересекающую визуально-аналоговую шкалу в той точке, которая соответствует его интенсивности боли. С помощью линейки, измеряется расстояние (см) между «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить», обеспечивая диапазон оценок от 0 до 10. Более высокий балл указывает на большую интенсивность боли. Для телефонного визита пациенту выдавался бланк и инструкции по измерению показателя.

2.6. Генетическое тестирование

Для генетического тестирования пациенты сдавали образцы венозной крови (2 мл). Забор проводился в условиях процедурного кабинета ООО «Университетская клиника головной боли». В качестве антикоагулянта использовали 3% ЭДТА в соотношении 1:10. Образец замораживался и хранился при -20 градусов С. Транспортировка в лабораторию осуществлялась в термобоксах.

Генетическое тестирование проводилось соавторами совместных публикаций д.б.н. Климовым Е.А. и Кондратьевой Н.С. (ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, биологический факультет).

Количество пациентов варьировало при исследовании различных полиморфизмов (Таблица 2.2).

Таблица 2.2. Количество пациентов, участвующие в генетическом тестировании на определение различных полиморфизмов, и тип мигрени.

Тестирование	Количество пациентов	Количество наблюдений в контрольной группе	Характеристика пациентов
Ген ангиотензин-превращающего фермента <i>ACE</i> (rs4646994)	146	202	112 пациентов с МБА, 25 пациентов с МА
Гены, кодирующие три формы NO-синтазы: <i>iNOS</i> (rs2779249), <i>eNOS</i> (rs2070744) и <i>nNOS</i> (rs41279104)	146	357	102 с ЭМ, 44 с ХМ
Ген CGRP альфа <i>CALCA</i> (rs1553005)	144	202	102 пациента - с ЭМ, 42 с ХМ
Ген мозгового нейротрофического фактора <i>BDNF</i> (rs2049046, rs6265, rs11030107)	155	203	109 пациентов с ЭМ, 56 с ХМ
Ген MTDH (rs1835740)	143	362	97 пациента - с ЭМ, 46 с ХМ, 26 с МА, 45 с ЛИГБ
Ген белка SNAP25 <i>SNAP25</i> (rs11547859)	150	149	107 пациентов с ЭМ, 43 с ХМ
Ген дофамин-бета-гидроксилазы <i>DBH</i> (rs1611115)	132	348	91 пациент - с ЭМ, 43 с ХМ

и Ген рецептора дофамина D2R2 (rs6275)			
Гены холицистокининовой системы <i>ССКАR</i> (rs1799723), <i>ССКАR</i> (rs1800908), <i>ССКАR</i> (rs1800857), <i>ССКВR</i> (rs1805002), <i>ССКВR</i> (rs1805000), <i>ССК</i> (rs11571842)	146	371	102 пациента - с ЭМ, 44 с ХМ
Катехол-О-аминотрансфераза, <i>СОМТ</i> (rs4680)	146	371	102 пациента - с ЭМ, 44 с ХМ
Гены фолатного цикла <i>МТНFR</i> (rs1801131, rs1801133), <i>МTR</i> (rs1805087), <i>МТRR</i> (rs1801394), <i>МТНFDI</i> (rs2236225), <i>SHMTI</i> (rs1979277), <i>TYMS</i> (repeat)	146	365	102 - с ЭМ (84 – с МБА, 18 – с МА), 44- ХМ

Выделение ДНК проводили согласно инструкциям производителя (ООО «Лаборатория Изоген», набор Magna™ DNAPrep 200). Праймеры в случаях ПЦР, ПЦР-ПДРФ и АС-ПЦР подобраны авторами вручную без использования специализированных программ или взяты из публикаций, в случае ПЦР-РВ – наборы зондов подобраны ООО «ДНК-Синтез» (Москва). Все праймеры и флуоресцентно-меченные зонды были синтезированы в ООО «ДНК-Синтез» (Москва). ПЦР, ПЦР-ПДРФ и АС-ПЦР проводили с использованием коммерческого набора реагентов HSTaq ДНК-полимераза (ЗАО «Евроген», Москва) согласно инструкции. Реакцию ПЦР проводили в амплификаторе T100 (Bio-Rad, США) или амплификаторе для ПЦР-РВ CFX96 (Bio-Rad, США) по следующей схеме:

- 1) предварительная денатурация (3 мин., 92°C);
- 2) 35-40 циклов: денатурация (30 сек., 94°C),
- 3) отжиг праймеров (30 сек),
- 4) элонгация (30 сек., 72°C).

При использовании метода ПЦР-ПДРФ рестрикцию продуктов ПЦР проводили с использованием эндонуклеаз производства НПО «СибЭнзим»

(Новосибирск). Продукты ПЦР, АС-ПЦР и ПЦР-ПДРФ разделяли в 2.5% агарозном геле.

2.7. Статистический анализ полученных данных

Для статистического анализа использовался программный пакет статистического анализа SPSS 10.0.

Использовались описательные статистики – анализ частоты и средние значения. Все показатели проверялись на нормальное распределение по критерию Колмагорова-Смирнова. При условии нормального распределения использовались параметрические методы. При сравнении процентного соотношения аллелей в группах использовали критерий хи-квадрат. Если нормальное распределение отсутствовала, то использовались непараметрические методы. Статистическая значимость групповых различий для совокупностей оценивали с помощью критерия Уилкоксона, Манна-Уитни. Для выявления связи переменных применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Численные показатели приведены в формате «Среднее \pm среднеквадратичное отклонение». Для восстановления пропущенных данных был использован метод среднего значения. Для выявления предикторов эффективности каждого из использованных методов лечения проводился сравнительный анализ подгрупп пациентов (сравнение в независимых выборках). Для анализа ассоциаций аллелей исследуемых генов с мигренью использовался критерий Фишера.

Выявление связанных с мигренью сочетанных генотипов проводили с использованием программы анализа полигенных данных APSampler v3.6. Данная программа разработана для поиска составных генетических биомаркером методом

Монте-Карло Марковскими цепями (MCMC). Этот метод позволяет анализировать выборки, не прошедшие тест на соответствие равновесию Харди-Вайнберга, так как он обладает большей мощностью за счёт применения Байесовской статистики. Использовались пермутационный тест (по Westfall-Young). В случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони [78].

Поиск генов-кандидатов, осуществлялись с использованием программы PathwayStudio10 (Elsivier). Для определения ассоциации аллелей исследованных замен с мигренью использовали программу WinPepi (PEPI-for-Windows).

Статистический анализ проводился по 86 клинико-anamнестическим и 121 инструментальным показателям, 24 показателям анкетных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Глава 3.

Социо-демографическая характеристика популяции исследования. Анализ коморбидных состояний. Результаты лонгитудинального исследования течения мигрени (долгосрочного наблюдения за течением мигрени)

Мигренозные головные боли по данным опроса самих пациентов отмечались в семьях 393 человек (72,1%). В таблице 3.1 представлена частота встречаемости мигренозной головной боли у родственников пациентов наблюдаемой группы. Мы не включили в анализ прочих родственников, поскольку у пациентов было недостаточно информации о их состоянии здоровья. Также мы не включили детей пациентов, так как они могли еще не достигнуть возраста дебюта мигрени. Наши данные соответствуют результатам, полученным на других выборках [180, 218].

Таблица 3.1. Частота встречаемости мигренозной головной боли у родственников пациентов наблюдаемой группы (n=544).

Родственник	Мигренозная головная боль имеется (имелась)	Мигренозной головной боли не имеется (не имелась)	Нет информации о родственниках
Мать	72,1% (315 человек)	27,9% (229 человек)	
Отец	21,0% (114 человек)	76,1% (414 человек)	2,9% (16 человек)
Бабушки по материнской линии	35,1% (191 человек)	58,4% (318 человек)	6,4% (35 человек)
Бабушки по отцовской линии	28,7% (156 человек)	60,7% (330 человек)	10,7% (58 человек)
Сибсы	28,3% (154 человека)	69,7% (379 человек)	2,0% (11 человек)

Проведенное нами в течение 5 лет долгосрочное наблюдение за отобранными в исследование пациентами позволило выделить 6 типов течения мигрени в зависимости от ежемесячного количества дней с головной болью:

Первый тип: персистирование эпизодической мигрени, когда количество дней с мигренозной головной болью не превышает 8 в месяц. Другого типа головной боли нет;

Второй тип: ремиссия мигрени, при которой количество дней с мигренью снижается до одного в несколько месяцев, либо цефалгия не возникает в течение 3 месяцев и более;

Третий тип: хронизация эпизодической мигрени, когда наблюдается увеличение количества дней с мигренью более 8 в месяц, и общего количества дней с головной болью более 15 дней в месяц;

Четвертый тип: регресс хронической мигрени в эпизодическую форму течения в случаях урежения количества дней с мигренью менее 8 дней в месяц, и любой головной боли менее 15 дней в месяц;

Пятый тип: персистирование хронической мигрени в случаях сохранения изначального ежемесячного количества дней с мигренью более 8, и более 15 дней в месяц с головной болью;

Шестой тип: ремитирующее или волнообразное течение хронической мигрени выделялось при многократной смене периодов хронической и эпизодической мигрени.

Клинические характеристики каждой из групп были представлены в таблице 3.2. Из таблицы 3.2. видно, исходно признаки легкой депрессии, оцененной по шкале Бека, были выявлены в группах всех хронических форм (персистирующей, «ремитирующий» и с регрессом в эпизодическую) течения мигрени. при этом межгрупповых различий у этих пациентов получено не было.

Из наблюдаемых 544 пациентов с мигренью за период наблюдения депрессия отмечалась у 44.1% пациентов (240 человек). Среди пациентов с ХМ депрессия

диагностирована у 71.5% пациентов (у 124 из 170 пациентов), среди пациентов с эпизодической мигренью - у 31,5% (у 116 из 368 пациентов). Достоверность различия частоты представленности депрессии в группах ЭМ и ХМ была статистически значимой ($p < 0.0001$, критерий Хи-квадрат).

Таблица 3.2. Клинические характеристики пациентов с различными вариантами течения мигрени.

Симптом		Тип 1, персистирующая ЭМ	Тип 2, ремиссия мигрени	Тип 3, хронизация ЭМ	Тип 4, Регресс ХМ в эпизодическую	Тип 5, персистирующая ХМ	Тип 6 ремиттирующая ХМ
Доля пациентов, %		32%	7%	9%	15%	21%	16%
Возраст на момент начала наблюдения, лет		42.1±7.9	31.4±6.5	39.9±5.3	38.5±7.5	43.7±7.8	42.8±8.0
Количество дней с ГБ в мес	При обращении	4.1±1.6	2.6±1.1	6.3±2.3	27.1±3.0	26.9±2.4	27.4±1.2
	Через 6 мес	2.5±1.2	0.32±0.04	4.3±1.8	16.5±4.2	24.7±3.5	14.3±4.7
	Через 1 год	2.8±1.1	0.25±0.02	12.5±3.9	11.6±3.5	27.2±2.4	20.3±5.8
	Через 2 года	3.2±1.1	0.30±0.03	18.0±5.4	5.4±2.1	26.4±2.7	17.6±5.9
	Через 3 года	2.9±1.2	0.31±0.02	22.1±5.8	3.9±3.3	26.9±2.2	22.4±6.8
	Через 4 года	2.8±1.0	0.24±0.02	23.9±6.0	4.2±2.9	27.5±2.4	12.5±5.1
	Через 5 лет	3.1±1.1	0.22±0.01	24.9±4.7	4.5±2.3	27.3±2.0	19.1±5.6
Кожная аллодиния, % пациентов		7%	0%	46%	38%	52%	87%
Лекарственно-индуцированная головная боль, % пациентов	При обращении	0%	0%	0%	73,3%	85.9%	91,9%
	Через 1 год	0%	0%	12.2%	14,6%	76,3%	85,4%
	Показатель Р (критерий)	0,99	0,99	<0,001	<0,001	0.1	0,2

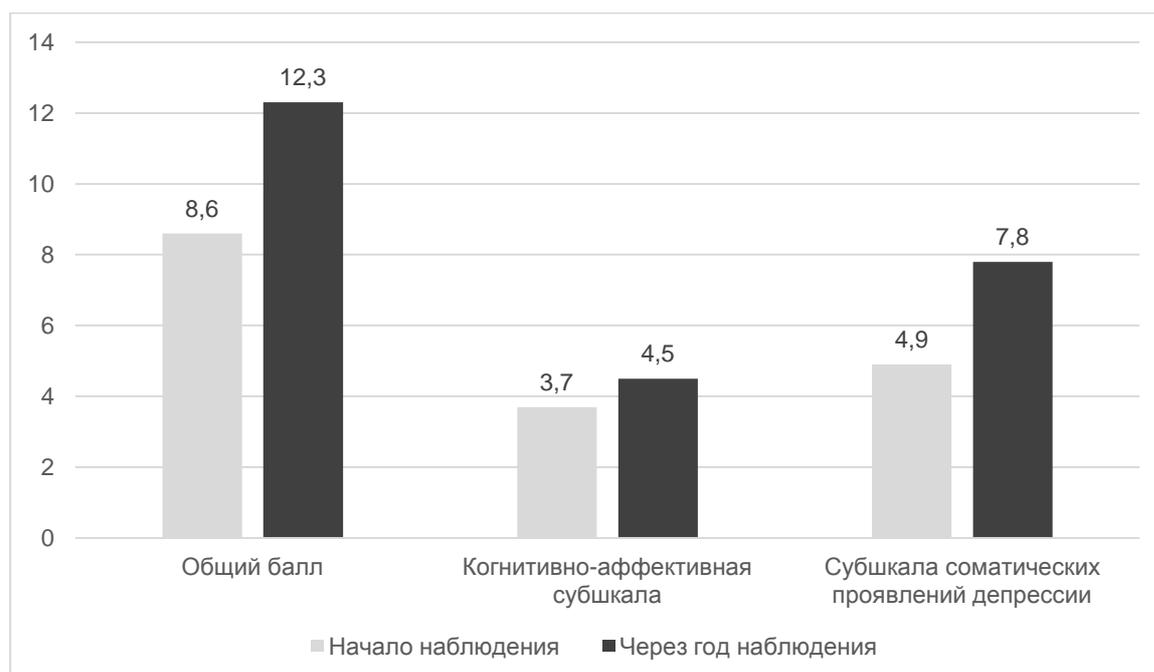
	Хи-квадрат), динамика по группам через год						
Депрессия (Шкала Бека), баллы	При обращении	4.1±1.2	4.0±1.2	8.6±2.5	13.1±3.2	14.6±2.0	11.3±2.1
	Через 1 год	3.1±1.1	2.9±0.9	12.3±2.4	4.7±1.9	11.3±2.2	10.5±1.9
	Показатель Р (критерий Стьюдента для зависимых выборок), динамика по группам через год	0,7	0,1	<0,001	<0,001	0,06	0,8

Из таблицы 3.2. видно, исходно признаки легкой депрессии по шкале Бека были выявлены в группах всех хронических форм (персистирующей, «ремитирующий» и с регрессом в эпизодическую) течения мигрени. При этом межгрупповых различий у этих пациентов получено не было.

В рамках анализа данных шкалы Бека оценивали когнитивно-аффективную (1-13 вопросы) и соматические проявления (14-21 вопросы).

Наблюдение за пациентами в течение года показало, что в случаях перехода эпизодической формы течения мигрени в хроническую выявляется статистически значимое (критерий Стьюдента для зависимых выборок) нарастание тяжести депрессии прежде всего за счет соматической составляющей аффективного расстройства (Рисунок 3.1). Так, в начале наблюдения в подгруппе с трансформацией из эпизодической мигрени в хроническую уровень депрессии составил 8.6 ± 2.5 баллов, через год - 12.3 ± 2.4 баллов ($p < 0,001$). Динамика по когнитивно-аффективной субшкале была от $3,7 \pm 1,1$ балла до $4,5 \pm 1,2$ баллов ($p = 0,02$). Динамика по субшкала соматических проявлений депрессии составила от $4,9 \pm 1,4$ баллов до $7,8 \pm 2,0$ баллов ($p < 0,001$).

Рисунок 3.1. Динамика показателей шкалы Бека (общий балл, когнитивно-аффективная субшкала, субшкала соматических проявлений депрессии).



В случаях перехода ХМ в эпизодическую отмечается статистически значимое уменьшение уровня депрессии от 13.1 ± 3.2 баллов по шкале Бека до 4.7 ± 1.9 баллов ($p < 0,001$, критерий Стьюдента для парных выборок). При персистирующем и ремиттирующем характере течения мигрени статистически значимых изменений выраженности когнитивно-аффективных и соматических проявлений депрессии не выявлено. Так, в начале наблюдения в подгруппе с персистирующей ХМ уровень депрессии составил 14.6 ± 2.0 , а через год 11.3 ± 2.2 ($p = 0,06$, критерий Стьюдента для парных выборок). В подгруппе с ремиттирующей мигренью уровень депрессии составил 11.3 ± 2.1 баллов в начале наблюдения и 10.5 ± 1.9 баллов через год ($p = 0,8$, критерий Стьюдента для парных выборок).

Глава 4

Мигрень и депрессия. Клинические особенности течения коморбидных состояний и подходы к лечению

Из наблюдаемых 544 пациентов с мигренью на момент первичного обращения клинически выраженная депрессия, отвечающий критериям МКБ-10, отмечалась у 44.1% пациентов (240 человек). Среди пациентов с ХМ депрессия при обращении диагностирована у 71.5% пациентов (у 124 из 170 пациентов), среди пациентов с ЭМ - у 31,5% (у 116 из 368 пациентов). Достоверность различия частоты представленности депрессии в группах ЭМ и ХМ была статистически значимой ($p < 0.0001$, критерий Хи-квадрат).

Выраженность депрессивной симптоматики по данным шкалы Бека у пациентов как с эпизодической, так и хронической мигренью была легкой или средней степени тяжести и не имела статистически достоверных различий при межгрупповом сравнении. Характеристики депрессии у пациентов с мигренью представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Характеристика депрессии у пациентов с мигренью (240 пациентов).

Симптом	Представленность в обеих группах мигрени, n (%)	Представленность в группе ХМ, n (%)	Представленность в группе ЭМ, n (%)
Снижение настроения	240 (100%)	124 (100%)	116 (100%)
Снижение интересов и удовольствия от жизни	187 (77,9%)	105 (84,7%)	82 (70,1%)
Снижение энергии, повышенная утомляемость	213 (88,8%)	124 (100%)	89 (76,7%)
Снижение способности к сосредоточению и концентрации внимания	206 (85,8%)	122 (98,4%)	84 (72,4%)

Снижение самооценки и чувство неуверенности в себе	156 (65%)	90 (72,6%)	66 (56,9%)
Чувство вины	86 (34,5%)	55 (44,4%)	31 (26,7%)
Мрачное и пессимистическое видение будущего	41 (17,1%)	34 (27,4%)	7 (6,0%)
Идеи или действия, касающиеся самоповреждения или самоубийства	7 (2,9%)	6 (4,8%)	1 (0,9%)
Нарушение аппетита	35 (14,6%)	19 (15,3%)	16 (13,8%)
Нарушения сна	219 (91,3%)	117 (93,4%)	102 (87,9%)
Суточные флюктуации	139 (57,9%)	96 (77,4%)	43 (37,1%)
Снижение либидо	28 (11,6%)	25 (20,2%)	3 (2,6%)
Учащение приступов мигрени совпадает с депрессивным эпизодом	117 (48,8%)	77 (62,1%)	40 (34,5%)

Из таблицы 4.1. видно, что для депрессии у пациентов с мигренью наиболее характерны такие симптомы, как снижение настроения (гипотимия), утрата внутренней энергии (анергия), когнитивная дисфункция и нарушения сна. Также получено, что для пациентов с ХМ в большей степени характерны такие симптомы, как:

- ангедония (84,7% при ХМ vs 70,1% при ЭМ, $p=0,01$),
- утрата внутренней энергии (100% при ХМ vs 76,7% при ЭМ, $p=0,02$),
- когнитивная дисфункция (98,4% при ХМ vs 72,4% при ЭМ, $p=0,001$),
- снижение самооценки отсутствие веры в собственные возможности (72,6% при ХМ vs 56,9% при ЭМ, $p=0,01$),

- чувство вины за свое заболевание, страх подвести окружающих (44,4% при ХМ vs 26,7% при ЭМ),
- мрачное видение будущего (27,4% при ХМ vs 6,0% при ЭМ, $p=0,001$),
- снижение либидо (20,2% при ХМ vs 2,6% при ЭМ, $p=0,001$)

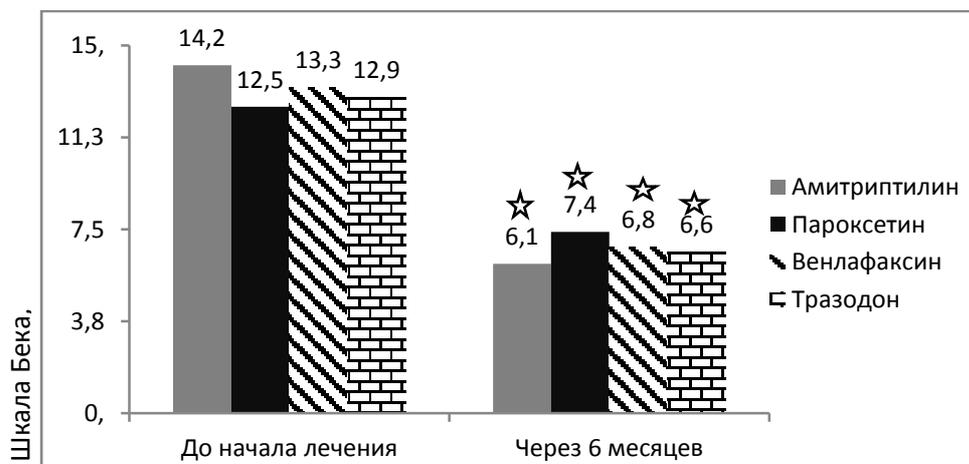
Анализируя отдельные симптомы депрессии и сопоставляя их с данными по субшкалам шкалы Бека можно предположить, что для пациентов с мигренью, в особенности с хронической, характерна представленность когнитивно-аффективных симптомов легкой степени тяжести. Симптомов соматических проявлений может быть меньше, но они выражены по интенсивности.

Важно отметить, что при анализе данных динамического наблюдения за пациентами почти у каждого второго пациента (48,8%) учащение приступов мигрени совпадало с развитием или нарастанием симптомов депрессии.

Всем пациентам с диагностированной при первичном обращении депрессией (240 человек) было назначено лечение антидепрессантами. Из них, 103 пациента (42,9%) получали amitriptylin в суточной дозе 50-75 мг, 44 пациента (18,3%) - СИОЗС пароксетин (20 мг/сут), 42 пациентам (17,5%) был назначен СИОЗС венлафаксин (75 мг/сут) и 51 пациент (21,3%) принимал атипичный антидепрессант тразодон (150мг/сут). По различным причинам эти пациенты не принимали профилактической терапии мигрени другими классами препаратов (наличие противопоказаний, побочные эффекты).

Все исследованные антидепрессанты, по шкале Бека оказывали достоверно эффективное действие в отношении основных симптомов депрессии (Рисунок 4.1.).

Рисунок 4.1. Выраженность депрессии (шкала Бека) до и после терапии (через 6 месяцев) антидепрессантами.



★- $p < 0.01$ (p – критерий Вилкоксона)

Динамика регресса симптомов депрессии по когнитивно-аффективной субшкале и субшкале соматических проявлений показана в таблице 3.2.

Таблица 4.2. Динамика регресса симптомов депрессии по когнитивно-аффективной субшкале и субшкале соматических проявлений шкалы Бека.

	Амитриптилин		Пароксетин		Венлафаксин		Тразодон	
	К-АС	ССП	К-АС	ССП	К-АС	ССП	К-АС	ССП
До лечения	5,9±1,0	8,3±2,1	4,5±0,9	8,0±2,3	4,7±1,0	8,6±2,3	5,1±1,0	7,8±1,9
После лечения	1,3±0,4	4,8±0,8	1,6±0,3	5,8±1,0	1,2±0,2	5,6±0,9	1,6±0,6	5,0±0,7
Р, критерий Вилкоксона	0,001	0,001	0,001	0,01	0,001	0,001	0,001	0,01

К-АС - когнитивно-аффективная субшкала, ССП - субшкала соматических проявлений.

Их таблицы 4.2 видно, что все антидепрессанты редуцируют как когнитивно-аффективные симптомы, так соматические симптомы депрессии. Следует отметить, что среди пациентов, принимающих амитриптилин (76 человек, 76,8% пациентов) и пароксетин (35 человек, 79,6%), наименьшая динамика или даже ухудшение отмечались по уровню работоспособности (вопрос 15 шкалы Бека) и уровню утомляемости (вопрос 17 шкалы Бека), что, видимо, связано, с

нежелательными явлениями препаратов. Эти домены чрезвычайно важны для полного функционального восстановления пациентов с мигренью, поэтому препараты amitriptilin и paroksetin нежелательны для терапии депрессии у больных мигренью.

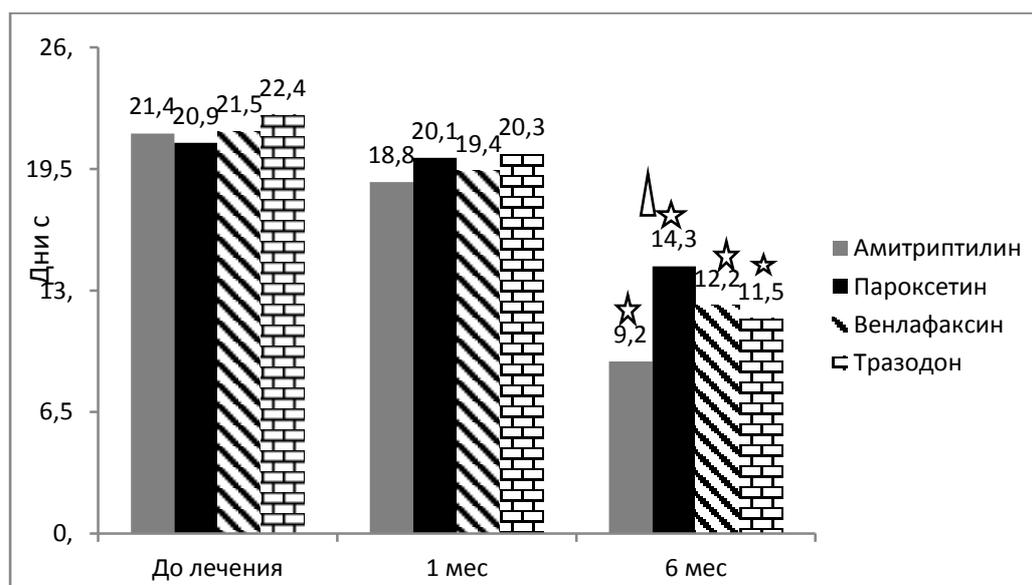
Эффективность исследуемых антидепрессантов в группах ЭМ и ХМ показана в таблице 4.3.

Таблица 4.3. Динамика выраженности депрессии, оцененной по шкале Бека, в группах пациентов с ЭМ и ХМ, получавших терапию amitriptilin, paroksetinom, venlafaxinom или trazodonom.

		Эпизодическая мигрень		Хроническая мигрень	
		n	Средний балл по шкале Бека	n	Средний балл по шкале Бека
Амитриптилин	До лечения	47	12,2±1,2	56	16,4±2,0
	После лечения		5,6±0,3		6,6±0,4
P, критерий Стьюдента для парных выборок			0,001		0,001
Пароксетин	До лечения	19	11,9±1,3	25	13,2±1,5
	После лечения		6,6±0,5		8,2±0,9
P, критерий Вилкоксона			0,001		0,01
Венлафаксин	До лечения	21	12,5±1,1	21	14,1±1,2
	После лечения		6,0±0,5		7,6±0,7
P, критерий Вилкоксона			0,001		0,001
Тразодон	До лечения	23	10,7±0,9	28	15,1±1,8
	После лечения		4,8±0,2		8,3±0,7
P, критерий Вилкоксона			0,001		0,001

Среди пациентов, получавших антидепрессивную терапию, были нереспондеры. Так, среди пациентов с ЭМ, получавших amitriptilin, доля нереспондеров была 6,4% (3 пациента), с ХМ – 8,9% (5 пациентов). Из пациентов с ЭМ, получавших пароксетин, доля нереспондеров составила 10,5% (2 пациента), с ХМ – 8,9% (4 пациента). Среди пациентов с ЭМ, получавших венлафаксин, респондерами оказались все пациенты, с ХМ нереспондерами были 4,8% (1 пациент). Среди пациентов с ЭМ, получавших тразодон, респондерами оказались все пациенты, среди пациентов с ХМ нереспондерами были 7,1% (2 пациента). Таким образом, amitriptilin и пароксетин не являются оптимальными препаратами для терапии депрессии у больных мигренью, в особенности с хронической.

Эффективность антидепрессантов в отношении мигрени представлена на рисунке 4.2. У пациентов с мигренью и депрессией все использованные антидепрессанты (амитриптилин, пароксетин, венлафаксин и тразодон) через 6 месяцев лечения оказывали статистически значимый положительный эффект в виде уменьшения ежемесячного количества дней с головной болью (Рисунок 4.2). Рисунок 4.2. Влияние терапии антидепрессантами на количество дней с головной болью у пациентов с мигренью.



★ - $p=0.0001$ (сравнение динамики группы, принимающей препарат от начала лечения до визита на 6 месяце, критерий Вилкоксона)

▲ - $p < 0.01$ (различия между количеством дней с головной болью препаратов на 6 месяце терапии различными антидепрессантами, критерий Манна-Уитни).

Проводился анализ эффективности антидепрессантов для терапии ЭМ по основному показателю снижения дней с головной болью (Таблица 4.4).

Таблица 4.4. Динамика среднего количества дней с головной болью в группах пациентов с ЭМ и ХМ, получавших терапию amitриптилином, пароксетином, венлафоксином или тразодоном.

		Эпизодическая мигрень		Хроническая мигрень	
		n	Среднее количество дней с головной болью	n	Среднее количество дней с головной болью
Амитриптилин	До лечения	47	12,6±1,6	56	28,9±2,2
	После лечения		6,1±3,4		11,9±6,1
P, критерий Стьюдента для парных выборок			0,0001		0,0001
Пароксетин	До лечения	19	12,6±1,9	25	27,2±5,1
	После лечения		11,1±2,3		16,7±8,7
P, критерий Вилкоксона			0,009		0,0001
Венлафаксин	До лечения	21	13,4±0,8	21	29,5±2,2
	После лечения		7,9±3,3		16,5±7,9
P, критерий Вилкоксона			0,0001		0,0001
Тразодон	До лечения	23	13,3±0,8	28	29,8±0,9
	После лечения		6,9±2,6		15,3±7,4
P, критерий Вилкоксона			0,0001		0,0001

Из таблицы 4.4 видно, что статистически значимая динамика в сторону уменьшения дней с головной болью отмечалась на всех четырех антидепрессантах как в группе ХМ, так и в группе ЭМ.

Также проводилась оценка динамики количества дней с мигренью у пациентов с ЭМ и ХМ, получавших различные антидепрессанты (Таблица 4.5).

Таблица 4.5. Динамика среднего количества дней с мигренозной головной болью в группах пациентов с ЭМ и ХМ, получавших терапию amitриптилином, пароксетином, венлафаксином или тразодоном.

		Эпизодическая мигрень		Хроническая мигрень	
		n	Среднее количество дней с головной болью	n	Среднее количество дней с головной болью
Амитриптилин	До лечения	47	9,0±2,7	56	20,5±6,5
	После лечения		5,7±3,1		11,1±4,3
P, критерий Стьюдента для парных выборок			0,002		0,0001
Пароксетин	До лечения	19	11,4±2,4	25	13,6±3,7
	После лечения		10,3±2,2		12,4±4,1
P, критерий Вилкоксона			0,03		0,07
Венлафаксин	До лечения	21	11,6±2,6	21	20,0±7,0
	После лечения		7,8±3,4		14,3±7,4
P, критерий Вилкоксона			0,0001		0,0001
Тразодон	До лечения	23	9,6±2,7	28	17,6±9,1
	После лечения		6,3±2,1		14,3±6,8
P, критерий Вилкоксона			0,0001		0,0001

Из таблицы 4.5 видно, что статистически значимая динамика в сторону уменьшения дней с мигренозной головной болью отмечалась на всех четырех антидепрессантах в группе ЭМ, и на amitриптилине, венлафаксине и тразодоне в группе ХМ. Анализируя данные динамики количества дней с любой головной болью и количества дней с мигренью можно предположить, что эффективность антидепрессантов прежде всего обусловлена влиянием на немигренозную, «фоновую» головную боль у пациентов с ХМ.

Динамика по показателям дней с мигренью и дней с головной болью была статистически значима, но не значима клинически. Не у всех пациентов было получено целевое снижение дней с головной болью или с мигренью более, чем

наполовину. С этой целью проводился анализ доли респондеров среди пациентов с ЭМ и ХМ, получавших каждый из антидепрессантов (Таблица 4.6). Респондерами считались пациенты, у которых к концу терапии (6 месяцев) количество дней с головной болью снизилось более, чем наполовину.

Таблица 4.6. Доля пациентов-респондеров в группах ЭМ и ХМ, получавших amitriptyline, paroxetine, venlafaxine and trazodone.

Препарат	Эпизодическая мигрень, n=116	Хроническая мигрень, n=124	P (различия между ЭМ и ХМ), Хи-квадрат
Амитриптилин	44,7%	78,6%	0,0001
Пароксетин	5,3%	48,0%	0,0001
Венлафаксин	38,1%	52,4%	0,008
Тразодон	56,5%	50,0%	0,7

Из таблицы 4.6. видно, что наибольшим эффектом при ЭМ обладает trazodone (56,5% респондеров), наименьшим – paroxetine (10,5% респондеров). При ХМ клинически значимый ответ наиболее часто отмечался при приеме amitriptyline (78,6% пациентов-респондентов). Amitriptyline, paroxetine и venlafaxine более эффективны при ХМ, чем при ЭМ.

Таблица 4.7. Частота дней с головной болью в месяц до и после терапии антидепрессантами, а также доля респондеров (снижение количества дней с головной болью более, чем на 50%) в группах мигрени, связанной с депрессией и не связанной с депрессией. (МД+ - пациенты, у которых учащение дней с мигренью совпадает с депрессивным эпизодом, МД- - пациенты, у которых учащение дней с мигренью не совпадает с депрессивным эпизодом)

	Все пациенты с мигренью			Эпизодическая мигрень			Хроническая мигрень		
	МД+	МД-	P, МД+ vs МД-	МД+	МД-	P, МД+ vs МД-	МД+	МД-	P МД+ vs МД-
Количество пациентов	117	123		40	76		77	47	
Количество дней с мигренью в месяц до лечения	23,6±7,6	19,0±8,3	0,0001	13,6±0,9	12,7±1,5	0,01	28,8±2,8	29,2±2,7	0,4
Количество дней с мигренью в месяц после лечения	9,4±4,2	12,4±7,9	0,0001	6,4±3,8	8,5±3,5	0,05	11,0±3,5	18,8±8,8	0,0001
Доля респондеров	71,8%	32,5%	0,0001	57,5%	29,0%	0,04	79,2%	38,0%	0,0001

Важное клиническое значение имело выделение подгруппы пациентов, у которых учащение дней с мигренью по времени совпадало с развитием депрессивного эпизода. В таблице 4.7. представлена частота дней с головной болью в месяц до и после терапии антидепрессантами, а также доля респондеров (снижение количества дней с головной болью более, чем на 50%) в группах мигрени, связанной с депрессией и не связанной с депрессией.

Необходимо отметить, что у пациентов всей группы и у пациентов с ХМ отмечалась статистически и клинически значимая разница в количестве дней с головной болью в месяц после терапии антидепрессантами. Так, до лечения в группе пациентов с мигренью, у которых была взаимосвязь учащения приступов мигрени с депрессией, частота дней с головной болью в месяц составила $23,6 \pm 7,6$, а у пациентов с отсутствием взаимосвязи учащения приступов мигрени с депрессией - $19,0 \pm 8,3$ дней в месяц ($p=0,0001$, критерий Стьюдента для независимых выборок).

После лечения антидепрессантами в группе пациентов с мигренью, у которых была взаимосвязь учащения приступов мигрени с депрессией, частота дней с головной болью в месяц составила $9,4 \pm 4,2$ дней, у пациентов с отсутствием взаимосвязи учащения приступов мигрени с депрессией $12,4 \pm 7,9$ дней в месяц ($p=0,0001$, критерий Стьюдента для независимых выборок).

Доля респондеров в группе пациентов с мигренью с наличием взаимосвязи учащения приступов мигрени с депрессией составила 71,8%, в группе пациентов с мигренью без взаимосвязи учащения приступов мигрени с депрессией - 32,5% ($p=0,0001$, критерий Хи-квадрат).

У пациентов с ЭМ до лечения в группе с взаимосвязью учащения приступов мигрени с депрессией, частота дней с головной болью в месяц составила $13,6 \pm 0,9$, а у пациентов с отсутствием взаимосвязи учащения приступов мигрени с депрессией - $12,7 \pm 1,5$ дней в месяц ($p=0,01$, критерий Стьюдента для независимых выборок).

После лечения антидепрессантами в группе пациентов с ЭМ, у которых отмечена взаимосвязь учащения приступов мигрени с депрессией, частота дней с головной болью в месяц составила $6,4 \pm 3,8$, у пациентов с отсутствием взаимосвязи учащения приступов мигрени с депрессией - $8,5 \pm 3,5$ дней в месяц ($p=0,05$, критерий Стьюдента для непарных выборок).

Доля респондеров в группе пациентов с ЭМ с наличием взаимосвязи учащения приступов мигрени с депрессией составила 57,5%, в группе пациентов с мигренью без взаимосвязи учащения приступов мигрени с депрессией – 29,0% ($p=0,04$, Хи-квадрат).

У пациентов с ХМ до лечения в группе с взаимосвязью учащения приступов мигрени с депрессией, частота дней с головной болью в месяц составила $28,8 \pm 2,8$, а у пациентов с ХМ и с отсутствием взаимосвязи учащения приступов мигрени с депрессивным эпизодом $29,2 \pm 2,7$ дней в месяц ($p=0,4$, критерий Стьюдента для независимых выборок).

После лечения антидепрессантами в группе пациентов с ХМ, у которых отмечена взаимосвязь учащения приступов мигрени с депрессией, частота дней с головной болью в месяц составила $11,0 \pm 3,5$, у пациентов с хронической мигренью с отсутствием взаимосвязи учащения приступов мигрени с депрессивным эпизодом $18,8 \pm 8,8$ дней в месяц ($p=0,0001$, критерий Стьюдента для независимых выборок).

Доля респондеров в группе пациентов с ХМ с наличием взаимосвязи учащения приступов мигрени с депрессией составила 79,2%, в группе пациентов с мигренью без взаимосвязи учащения приступов мигрени с депрессивным эпизодом – 38,0% ($p=0,0001$, Хи-квадрат).

Таким образом можно говорить об большем эффекте антидепрессантов в отношении снижения частоты дней с головной болью у пациентов, у которых

учащение приступов мигрени совпадает с развитием депрессии. В особенности эта закономерность касается пациентов с ХМ.

Проведенное лонгитудинальное наблюдательное исследование о свидетельствует о высокой степени коморбидности депрессии и мигрени, а результаты позитивного влияния антидепрессантов как на симптомы депрессии, так и течение мигрени позволяют сделать вывод о ключевом значении этого аффективного расстройства в механизмах хронификации мигрени и большой значимости правильно подобранной антидепрессивной терапии в профилактическом лечении мигрени.

Глава 5.

Гетерогенность мигрени и формирование лекарственно-индуцированной головной боли

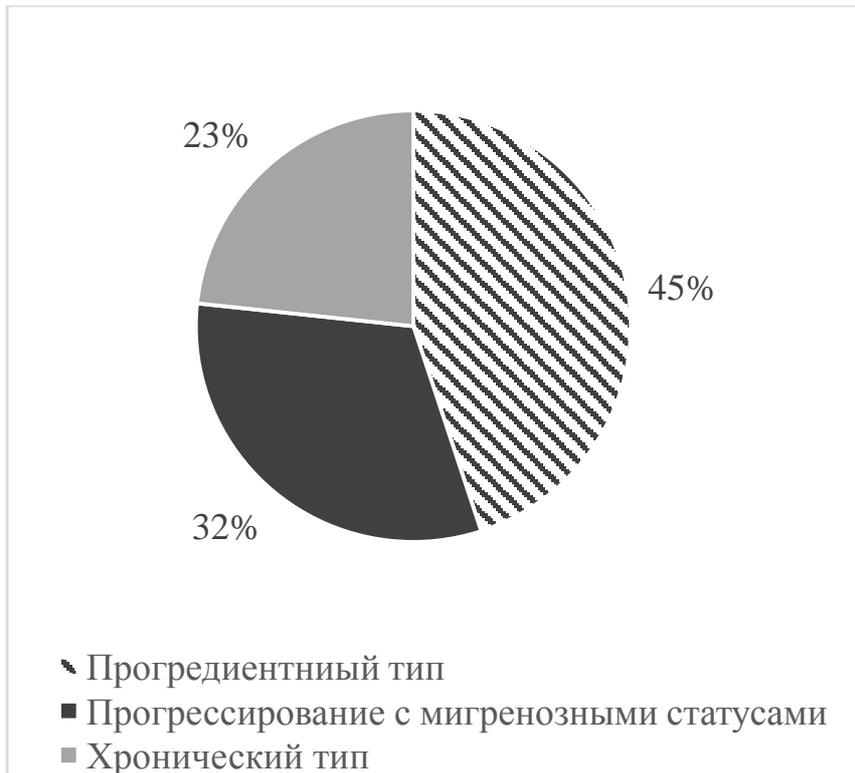
Среди 544 пациентов, наблюдаемых с диагнозом мигрень, у 244 (44,9%) пациентов выявлялись признаки лекарственно-индуцированной (абузусной) головной боли (ЛИГБ), соответствующей критериями МКГБ III. Их средний возраст был равен $40,6 \pm 13,5$ годам, продолжительность абзуса и мигрени составляла в среднем $9,9 \pm 10,0$ лет и $25,2 \pm 14,3$ лет, соответственно. Анализ бесконтрольного и чрезмерного употребления средств для купирования мигрени у обследованных пациентов позволил нам выделить три типа развития медикаментозно-индуцированной головной боли (Рисунок 5.1).

Тип 1- «прогредиентный». Выявлен у 112 пациентов (45,9%). Данный тип развития характеризуется прогрессирующим параллельным нарастанием частоты дней с головной болью (прогрессирование мигрени) и прогрессирующим увеличением потребления средств для купирования мигрени.

Тип 2 - «прогрессирование с мигренозными статусами». Обнаружен у 79 пациентов (32,4%). В этой группе прогрессирование тяжести мигрени характеризовалось появлением более интенсивных и затяжных приступов головной боли в сочетании с неоптимальным, неэффективным их купированием и развитием мигренозного статуса, которые требовали повторного приема еще большей дозы обезболивающих, с последующим развитием ЛИГБ.

Тип 3 - «хронический тип». Встречался у 58 пациентов (23,8%) с исходно хроническим типом течения мигрени, развитием уже в дебюте болезни ЛИГБ.

Рисунок 5.1. Представленность вариантов развития ЛИГБ.

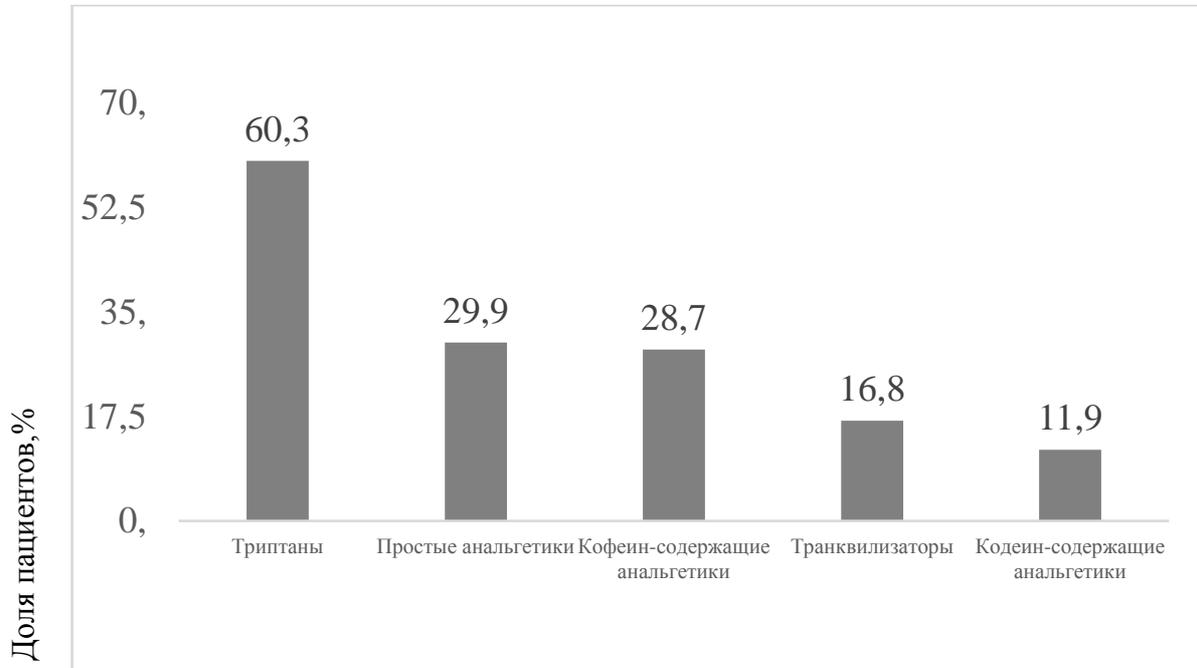


Анализ индивидуальных данных обследованных пациентов свидетельствует, что головные боли возникали у пациентов с мигренью и ЛИГБ в среднем $24,5 \pm 5,1$ дня в месяц. Головная боль отсутствовала, в среднем, $4,9 \pm 4,8$ дней в месяц. У 32,0% пациентов ($n=78$), у 68,0% (166 пациентов) отмечались дни без головной боли. У 32,0% (78 пациентов) головная боль имела только клинические признаки мигрени, а у 68,0% (166 пациентов) признаки как мигрени, так и цефалгии напоминающей ГБН.

Пациенты с мигренью и ЛИГБ принимали в среднем $33,1 \pm 21,9$ таблеток для купирования приступов мигрени (от 15 до 115 таблеток) в месяц. Из них 147 пациентов (60,3%) злоупотребляли триптанами и, в среднем принимали $24,2 \pm 11,1$ таблеток в месяц. Простыми анальгетиками злоупотребляли 74 пациента (29,9%), и принимали в среднем $16,8 \pm 6,9$ таблеток в месяц. Кофеин-содержащие комбинированные анальгетики использовали 70 пациентов (28,7%) и принимали в среднем $31,8 \pm 14,3$ таблеток в месяц. К помощи транквилизаторов прибегал 41 пациент (16,8%), они принимали в среднем $14,2 \pm 11,8$ таблеток транквилизаторов.

Кодеин-содержащие анальгетики применялись 29 пациентами (11,9%) и в среднем ежемесячно они использовали $23,5 \pm 33,6$ таблеток (Рисунок 5.2)

Рисунок 5.2. Доли пациентов с ЛИГБ, злоупотребляющие различными препаратами.



У 51 пациента с мигренью и ЛИГБ (20,9%) отмечались спонтанные ремиссии лекарственно-индуцированной головной боли. В среднем выявлено $2,6 \pm 1,4$ (от 1 до 5) спонтанных ремиссий до обращения в специализированный центр. Продолжительность ремиссии составляла в среднем $9,8 \pm 8,1$ месяцев (от 2 до 24 месяцев). Попытки отменить «абюзусный» препарат предпринимали 144 пациента (59%), 41% пациентов до визита в клинику не связывали развитие хронической головной боли со злоупотреблением средств для купирования мигрени. У 79 пациентов (54,9%) отмена абюзусного препарата приводила к обратной трансформации хронической мигрени в эпизодическую (частота дней с головной болью становилась менее 15 в месяц). Ремиссия после отмены «абюзусного» препарата составляла в среднем $7,5 \pm 8,9$ месяцев. У 65 пациентов (45,1%) отмена «абюзусного» препарата не приводила к обратной трансформации хронической мигрени в эпизодическую. Эти пациенты вновь возвращались к приему

«абузусного» препарата, либо начинали злоупотреблять новым. Сравнительная характеристика пациентов с эффективной и неэффективной отменой абузусного препарата представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1. Сравнительная характеристика пациентов с эффективной и неэффективной отменой абузусного препарата

	Отмена эффективна N=79	Отмена неэффективна N=65	P, критерий Стьюдента для непарных выборок
Возраст, лет	38,7±11,9	48,1±13,3	<0,0001
Продолжительность ЛИГБ, лет	8,8±5,8	15,6±15,5	<0,0001
Продолжительность мигрени, лет	24,5±12,8	32,4±15,3	0,001
Типы развития ЛИГБ			
Прогрессирующий тип	43,0%	38,5%	0,6 (Хи- квадрат)
Прогрессирование с мигренозными статусами	41,8%	36,9%	0,6 (Хи- квадрат)
Хронический тип	15,2%	32,3%	0,02 (Хи- квадрат)
Характеристики ЛИГБ			
Дни с головной болью в месяц	26,2±3,9	28,2±2,8	0,001
«Чистая» мигренозная ГБ	23,5%	18,5%	0,3

Мигренозная ГБ+ГБН	74,7%	81,5%	0,3
Количество дней без ГБ в месяц	3,8±3,9	1,7±2,8	<0,0001
Характеристики «абзусного препарата»			
Всего принимаемых препаратов, таблеток в месяц	32,6±17,9	48,6±30,0	<0,0001
Триптаны, таблеток в месяц	22,5±7,5	33,5±14,4	<0,0001
Простые анальгетики, таблеток в месяц	9,7±3,5	20,0±8,5	<0,0001
Кофеин-содержащие анальгетики, таблеток в месяц	22,8±9,4	35,7±14,3	<0,0001
Транквилизаторы, таблеток в месяц	1,0±0	15,8±11,8	0,02
Кодеин-содержащие анальгетики, таблеток в месяц	50,3±38,6	4,8±5,2	<0,0001
Коморбидные нарушения			
Тревожное расстройство, доля пациентов	54,4%	50,8%	0,7 (Хи-квадрат)
Депрессия, доля пациентов	27,9%	44,6%	0,04 (Хи-квадрат)

Аддиктивное поведение (включая созависимость, игроманию), доля пациентов	6,3%	20,0%	0,02 (Хи-квадрат)
Расстройство соматизации, доля пациентов	16,5%	44,6%	<0,0001 (Хи-квадрат)
Инсомния, доля пациентов	32,9%	50,8%	0,03 (Хи-квадрат)
Лидский опросник зависимости, баллы	1,2±2,2	4,9±6,2	<0,0001

Собственные данные, представленные в таблице 6.1. свидетельствуют, что эффективная отмена абюзного анальгетики или триптана наблюдалась чаще у пациентов более молодого возраста, с меньшей продолжительностью существования мигрени и ЛИГБ. У этих пациентов так же реже выявлялся «Хронический тип» развития ЛИГБ. Они для купирования приступа реже и меньше принимали анальгетики, триптаны, комбинированные кофеин-содержащие и кодеин-содержащие препараты, а также транквилизаторы. Среди пациентов с эффективной отменой абюзного препарата реже встречались депрессия признаки аддиктивного поведения, расстройства сна и соматизация.

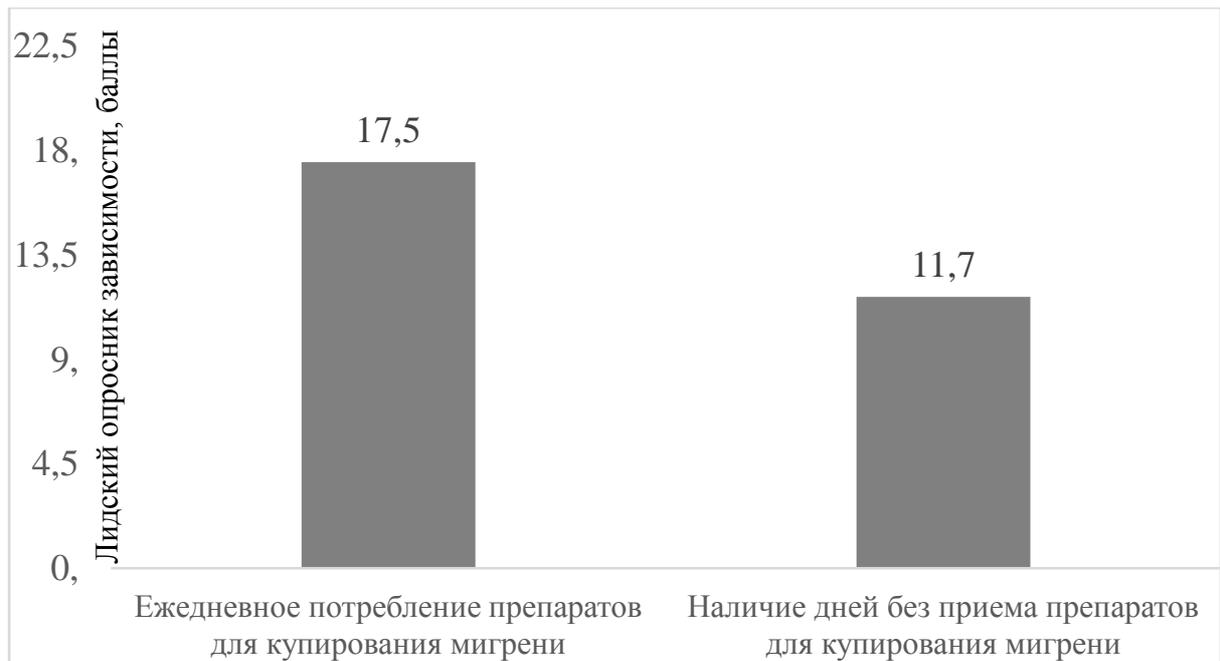
Нами изучалась представленность аддиктивного поведения у пациентов с ХМ и ЛИГБ в отдельной подгруппе. Для этой цели были выбраны 75 пациентов (9 мужчин и 66 женщин) с хронической мигренью и ЛИГБ, в возрасте $41,1 \pm 12,8$ лет (от 21 до 65 лет), которые отвечали на вопросы Лидского опросник зависимости.

Пациенты, страдающие ХМ и ЛИГБ, ежемесячно для купирования головной боли принимали в среднем $31,6 \pm 23,2$ доз различных препаратов (от 10 до 90 доз в месяц). Результаты анкетирования пациентов по Лидскому опроснику зависимости свидетельствуют, что средний балл в этой группе пациентов

составил $13,6 \pm 6,4$ баллов (от 3 до 26 баллов), что соответствует умеренной степени аддикции (зависимости).

Для дальнейшего анализа пациенты были разделены на две подгруппы: с ежедневным приемом средств купирования приступа (группа 1, $n=25$ человек (33,3%)), и с наличием так называемых «светлых дней» без приема этих препаратов (группа 2, $n=50$ человек (66,7%)). У пациентов первой группы среди ежедневно возникающих головных болей цефалгия с признаками мигрени возникала в среднем $18,9 \pm 3,9$ дней в месяц, и они принимали в среднем $59,2 \pm 21,0$ доз препаратов для купирования мигрени (триптаны и/или анальгетики). У пациентов второй подгруппы ежемесячно в среднем регистрировалось $24,6 \pm 5,9$ дней с головной болью, из них $16,6 \pm 4,5$ дней с мигренью, принимали пациенты в среднем $17,8 \pm 4,2$ доз препаратов для купирования мигрени в месяц. У пациентов первой подгруппы средний балл Лидского опросника зависимости составил $17,5 \pm 4,8$ баллов, что соответствует умеренной степени зависимости. Во второй подгруппе средний балл Лидского опросника зависимости был достоверно меньше, чем в первой подгруппе ($p < 0.0001$, критерий Стьюдента для сравнения независимых выборок) и составил $11,7 \pm 6,3$ баллов, что соответствует легкой степени зависимости или ее отсутствию (Рисунок 5.3.).

Рисунок 5.3. Средний балл Лидского опросника зависимости у пациентов, принимающих препараты для купирования приступов мигрени ежедневно и с наличием дней без приема препаратов для купирования мигрени.



Таким образом, пациенты с ЛИГБ представляют гетерогенную группу. Около одной трети пациентов (33%) принимают триптаны и/или анальгетики ежедневно, испытывают ежедневную головную боль без светлых промежутков и у них имеются признаки умеренно выраженного аддиктивного поведения. Другие две трети больных (67%) принимают препараты для купирования цефалгии очень часто, но не ежедневно, у них бывают дни без головной боли и признаки аддиктивного поведения отсутствуют, либо выражены очень легко.

Глава 6

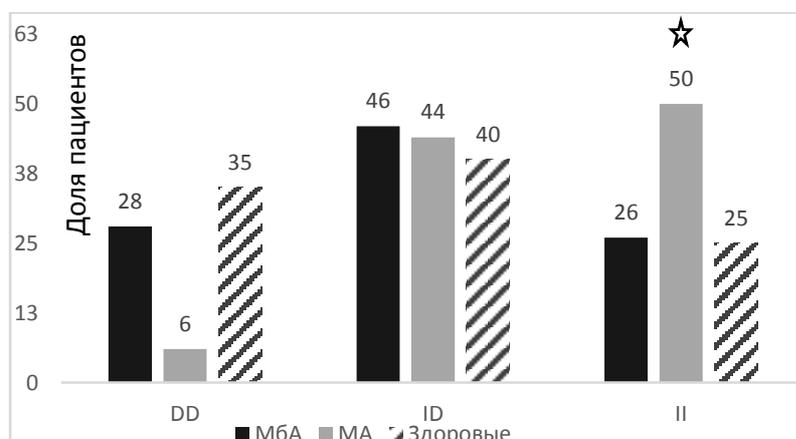
Полиморфизмы кардиоваскулярных генов и мигрень

6.1. Ген ангиотензин-превращающего фермента ACE и особенности течения мигрени

Поскольку мигрень коморбидна с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и некоторые препараты для лечения артериальной гипертензии (АГ) (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II сартаны, блокаторы кальциевых каналов) эффективны для профилактики мигрени, значимым представляется изучение полиморфизмов гена ангиотензин-превращающего фермента [191, 227].

По результатам нашего исследования распространенность DD варианта среди пациентов с МБА составила 28%, ID варианта – 46%, II варианта – 26%. Распространенность ID варианта среди пациентов с МА была 6%, ID варианта – 44%, II варианта – 50%. Распространенность DD варианта среди группы контроля составляла 35%, ID варианта – 40%, II варианта – 25%. II вариант статистически значимо встречается чаще у пациентов с МА ($p=0.02$, Хи-квадрат) (Рисунок 6.1).

Рисунок 6.1 Полиморфизм гена ACE rs4646994 среди пациентов с МБА, МА и в группе контроля. (☆- $p=0,02$).



Таким образом, влияние полиморфизма rs4646994 на развитие мигрени широко варьирует в различных популяциях, в связи с чем он не может быть использован в качестве биомаркера заболевания.

6.2. Гены NO-синтазы и особенности течения мигрени

Оксид азота, NO – сигнальная молекула, выполняющая ряд важных функций в организме, включая тонус сосудов и нейротрансмиссию. Оксид азота стимулирует выделение CGRP. NO образуется при помощи фермента NO-синтазы, которая бывает трех видов: нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцируемая (iNOS). Полиморфизмы генов системы NO – еще одна возможная мишень для поиска биомаркеров мигрени.

Нами изучались гены, кодирующие три формы NO-синтазы: *iNOS* (rs2779249), *eNOS* (rs2070744) и *nNOS* (rs41279104) (Таблица 6.1.).

Представленность полиморфизмов *iNOS* (rs2779249) и *nNOS* (rs41279104) не различалась у пациентов с мигренью и субъектов контрольной группы. GG-генотип *eNOS* (rs2070744) увеличивал риск развития мигрени (Chi-квадрат 4,47, $p=0,03$, OR=1,88 (95% CI =1,09-3,24).

Таблица 6.1. Представленность полиморфизмов генов *iNOS* (rs2779249), *eNOS* (rs2070744) и *nNOS* (rs41279104) у пациентов с мигренью и в контрольной группе.

Группа исследования	Ген, полиморфизм			Значение P, Хи-квадрат
	CC, %	CT, %	TT, %	
	<i>nNOS</i> (rs41279104)			
Мигрень, n=146	75	25	0	0,6
Контроль, n=357	77	23	0	
	<i>iNOS</i> (rs2779249)			

	GG, %	GT, %	TT, %	
Мигрень, n=146	45	47	8	0.4
Контроль, n=357	49	43	8	
<i>eNOS</i> (rs2070744)				
	CC,%	CT, %	TT, %	
Мигрень, n=146	18	81	1	0,01
Контроль, n=357	10	90	0	

Исследование полиморфизмов *eNOS* (rs2070744) и *nNOS* (rs41279104) проводились нами впервые. Впервые получена ассоциация мигрени с GG-генотипом *eNOS* (rs2070744).

Таким образом, изученные нами кардиоваскулярные полиморфизмы в малой степени ассоциированы с мигренью и ее симптомами и не могут рассматриваться как биомаркеры. Можно предположить, что поскольку мигрень связана с первичной нейрональной дисфункцией, васкулярные изменения являются лишь последствиями, и генетическая предрасположенность не играет значимой роли.

Глава 7

Регуляция экспрессии генов: анализ полиморфизмов гена *MIR22*, кодирующего микроРНК

Микро-РНК – короткая, некодирующая РНК, являющаяся значимым негативным посттранскрипционным модулятором экспрессии генов [224]. Микро-РНК экспрессируются во всех типах клеток, но определенные микро-РНК являются тканеспецифичными.

Нами получено, что при мигрени представленность СС генотипа *MIR22* rs6502892 (44%) статистически значимо выше по сравнению с контролем (31%), $p=0,01$. (Таблица 7.1). Не было получено никаких ассоциаций полиморфизма *MIR22* rs6502892 с клинической картиной мигрени и представленностью коморбидных расстройств.

Таблица 7.1. Представленность полиморфизмов гена *MIR22* rs6502892 у пациентов с мигренью и в группе контроля.

Полиморфизм	Мигрень, n=146	Контроль, n=371	P, Хи=квадрат
<i>MIR22</i> rs6502892			
СС	44%	31%	0,01
СТ	44%	45%	0,9
ТТ	12%	24%	0,04

В нашей популяции не было показано взаимосвязи полиморфизма *MIR22* rs6502892 с цереброваскулярной патологией у пациентов с мигренью, возможно, из-за недостаточного периода наблюдения. Тем не менее, можно предположить,

что избыточная активность микро-РНК 22 может быть общим звеном патогенеза мигрени и цереброваскулярных заболеваний.

Глава 8. Мигрень и полиморфизмы нейрональных генов

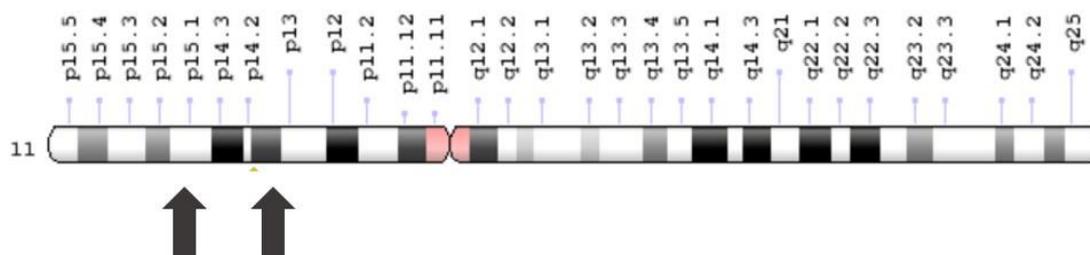
8.1. Мигрень и полиморфизм гена *CALCA* (кальцитонин ген родственного пептида альфа, *CGRP* – альфа)

Кальцитонин-ген родственный пептид альфа (*CGRP*), играющий ключевую роль в развитии мигрени, кодируется геном *CALCA*, который находится на хромосоме 11p15.2-p15.1.

В нашем исследовании полиморфизмов гена *CGRP*, характерных для мигрени, какого-либо подтипа мигрени, либо симптомов мигрени не обнаружено [238].

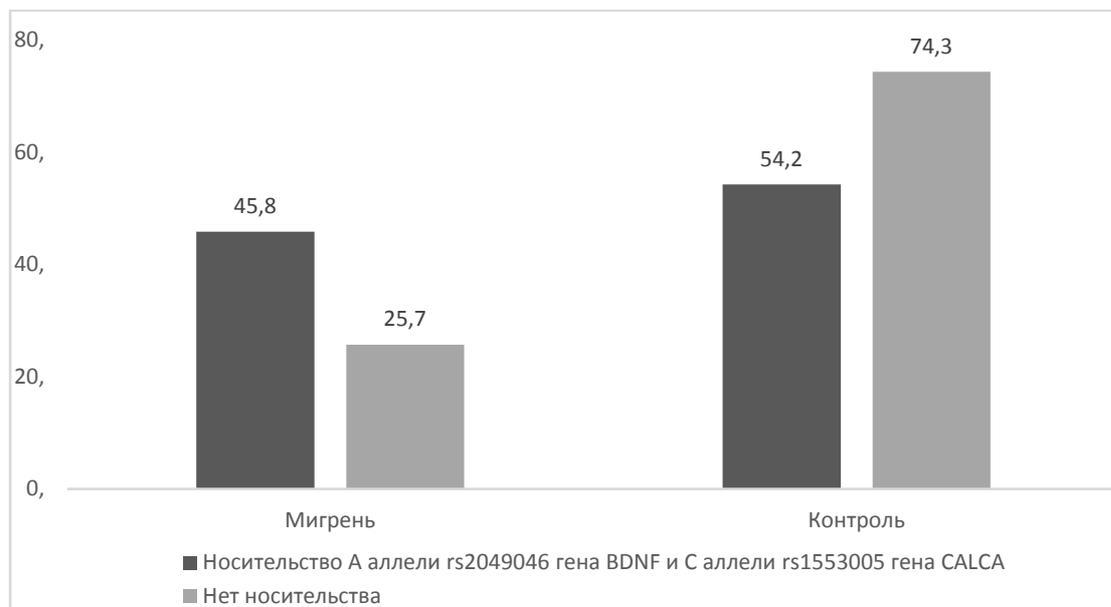
Мы исследовали полиморфизмы генов *CACNA* и *BDNF* (мозгового нейротрофического фактора, локализованного на хромосоме 11p14.1). Взаимодействие этих генов может влиять на патогенез мигрени. Кроме этого, они локализованы очень близко друг к другу на хромосоме 11 (Рисунок 8.1).

Рисунок 8.1. Локализация гена *CALCA* и гена *BDNF* на 11 хромосоме.



Нами получено, что носительство А аллели rs2049046 гена *BDNF* и С аллели rs1553005 гена *CALCA* было статистически значимо выше в группе мигрени по сравнению с группой контроля.

Рисунок 8.2. Доля пациентов с сочетанием носительства А аллели rs2049046 гена *BDNF* и С аллели rs1553005 гена *CALCA*.



Так, доля пациентов с сочетанием этих полиморфизмов в группе пациентов с мигренью составляла 45,8% (66 человек), а в группе контроля – у 25,7% (37 человек), $p=0,012$, Хи-квадрат (Рисунок 8.2.).

8.2. Мигрень и ген *MTDH*: влияние на симптомообразование

Первое геномное исследование мигрени, проведенное в 2010 году, включившее около 6 тысяч пациентов, позволило выявить, что Т аллель rs1835740 (NC_000008.11:g.97154685T>C) на хромосоме 8q22.1 увеличивает риск мигрени, в особенности мигрени с аурой [17]. Однонуклеотидный полиморфизм rs1835740 локализован между геном *MTDH* (кодирует метадогерин) и геном *PGCP*, регулирующей обмен глутамата.

В данный анализ были включены дополнительные группы сравнения (9 пациентов с кластерной головной болью и 20 пациентов с ХГБН) для оценки специфичности полиморфизма rs1835740 для мигрени.

Частоты генотипов не соответствовали равновесию Харди-Вейнберга (Таблица 8.1). В связи с этим мы использовали мультипликативную модель частот аллелей для выявления ассоциации с заболеванием. Распределение генотипов соответствует данным других авторов [17, 76].

Таблица 8.1. Частоты аллелей и генотипов *MTDH*, соответствие равновесию Харди-Вейнберга (РХ-В) (df=1).

	Частоты генотипов			Частоты аллелей	
	СС	СТ	ТТ	С	Т
Пациенты	0,788	0,178	0,034	0,877	0,123
РХ-В	0,769	0,216	0,015		
	$\chi^2=4,53, p=0,03$				
Контроль	0,833	0,108	0,058	0,888	0,113
РХ-В	0,788	0,2	0,013		
	$\chi^2=75,35, p=0$				

В дальнейшем проводилось сравнение представленности генотипов rs1835740 среди пациентов с мигренью, кластерной головной болью, ХГБН (Таблица 8.2.)

Таблица 8.2. Представленность генотипов rs1835740 среди пациентов с мигренью, кластерной головной болью, ХГБН.

Генотип	СС	СТ	ТТ
Мигрень, n/%	112/78,3	29/20,3	2/1,4
Кластерная головная боль, n/%	4/44,4	2/22,2	3/33,3*

ХГБН, n/%	20/100**	0/0	0/0
-----------	----------	-----	-----

* $p=0,001$ (критерий Хи-квадрат)

** $p = 0,01$ (критерий Хи-квадрат)

Из таблицы 8.2. видно, что носительство Т-аллели не характерно для ХГБН, а наибольшая распространённость ТТ генотипа среди пациентов с кластерной головной болью. В исследовании не получено значимых различий по представленности генотипов rs1835740 среди пациентов с различными формами мигрени (Таблица 8.3.).

Таблица 8.3. Представленность генотипов rs1835740 среди пациентов с различными формами мигрени

Форма мигрени	СС, %	СТ, %	ТТ, %
ЭМ	78,5	20,3	1,3
ХМ	79,6	20,5	0
ЭМ vs ХМ, p , Хи-квадрат	0,8	0,9	0,4
МА	68,1	31,8	0
МБА	82,1	16,8	1,2
МА vs МБА, p , Хи-квадрат	0,2	0,1	0,3

При исследовании характеристик и симптомов мигрени у носителей и неносителей малой аллели Т rs1835740 не было выявлено статистически значимых различий по их представленности (Таблица 8.4.).

Таблица 8.4. Представленность симптомов и клинических характеристик мигрени у носителей С и Т аллели rs1835740.

Симптом/клиническая характеристика	Носители аллели, С-	Носители аллели Т-	Значение р, Хи-квадрат
Наличие мигрени у родственников, %	69.8%	66.7%	0.8
Возраст дебюта мигрени, лет	17.2±8.5	20.2±10.2	0.2
Продолжительность заболевания, лет	23.9±12.6	20.9±11.8	0.3
Частота приступов мигрени в месяц	9.0±10.6	8.2±8.3	0.7
Наличие ауры, %	16.1%	29.2%	0.1
Продолжительность приступов, часы	34.6±25.2	36.5±34.1	0.8
Интенсивность боли, баллы ВАШ	8.3±1.5	8.5±1.2	0.4
Время, за которое боль достигает высокой интенсивности, минуты	88.9±71.8	115.9±92.5	0.2
Пульсирующий характер боли	78.9%	79.2%	0.9
Кожная аллодиния, %	51.2%	34.8%	0.1
Возвраты головной боли, %	42.3%	29.4%	0.3
Тошнота, %	90.0%	87.5%	0.7
Рвота, %	45.5%	50.0%	0.7
Фотофобия, %	86.7%	87.5%	0.9
Фонофобия, %	85.6%	83.3%	0.8
Осмофобия, %	51.7%	60.9%	0.4
Наличие продромального периода, %	31.7%	50.0%	0.1

Наличие постдромального периода, %	29.5%	31.6%	0.8
Резистентность к стандартной терапии, %	17.7%	4.0%	0.09
Наличие ЛИГБ	36.7%	26.9%	0.3
Степень ЛИГБ (1 балл – легкая, до 30 разовых доз анальгетиков в месяц, 4 балла – тяжелая – более 90 разовых доз анальгетиков в мес)	2.3 балла	2.1 балла	0.7

Нами не получено статистически значимого влияния носительства малой аллели T rs1835740 на формирование клинической картины мигрени с аурой и мигрени без ауры. Также нами показано, что полиморфизм rs1835740 не оказывает значимого влияния на развитие хронической мигрени.

Несмотря на небольшую выборку групп сравнения проведенное исследование позволяет предположить, что носительство малой аллели T rs1835740 является специфичным для пациентов с мигренью и пучковой головной болью, и не характерно для пациентов с хронической головной болью напряжения.

Таким образом, полиморфизм rs1835740 является несомненным фактором риска развития мигрени, однако для возникновения заболевания и формирования клинической картины необходимы и другие внешние и внутренние, в том числе генетические факторы.

8.3. Мигрень и ген белка-переносчика SNAP25, являющегося мишенью онаботулотоксина А.

Онаботулотоксин А ингибирует высвобождение нейротрансмиттеров и нейропептидов, связанных с болью (субстанцию Р, CGRP, и глутамат) из

периферических терминалий первичных тройничных и верне-шейных афферентов. В результате этого процесса происходит уменьшение периферической и центральной сенситизации. Кроме того, онаботулотоксина А может ретроградно транспортироваться вдоль аксонов периферических нервов, осуществляя ингибирующее действие на уровне ганглия заднего корешка и заднего рога [213]. Инъекция онаботулотоксина А эффективно помогает лишь 70% пациентов с мигренью, а 30% не восприимчивы к данной терапии. Возможно, это связано с полиморфизмом генов, кодирующих белки – мишени онаботулотоксина А. Нами выявлено 16 белков, с которыми связывается или напрямую взаимодействует онаботулотоксина А (Таблица 8.5.). Наибольшее число упоминаний в литературе относится к ингибированию ботулотоксином белка SNAP25.

Таблица 8.5. Список белков, с которыми связывается или взаимодействует онаботулотоксин А.

Белок	Полное название	Тип взаимодействия
CDH1	Кадгерин 1, тип 1, E-кадгерин (эпителиальный)	Связывается
FGFR3	Рецептор фактора роста фибробластов 3	Напрямую взаимодействует, активирует
RHOВ	Гомолог RAS, член семейства В	Напрямую взаимодействует, блокирует
SCAND1	Домен, содержащий SCAN 1	Связывается
SEPT9	Септин 9	Связывается
SNAP23	Синаптосомально-ассоциированный белок, 23kDa	Напрямую взаимодействует, блокирует
SNAP25	Синаптосомально-ассоциированный белок, 25kDa	Напрямую взаимодействует, блокирует
SV2A	Гликопротеин синаптических везикул 2А	Напрямую взаимодействует, активирует
SV2B	Гликопротеин синаптических везикул 2В	Связывается
SV2C	Гликопротеин синаптических везикул 2С	Связывается; напрямую взаимодействует, активирует

SYT1	Синаптоагмин I	Напрямую взаимодействует, активирует
SYT2	Синаптоагмин II	Напрямую взаимодействует, активирует
SYT3	Синаптоагмин III	Связывается
SYT6	Синаптоагмин VI	Связывается
TAC1	Тахикинин, предшественник 1	Напрямую взаимодействует, блокирует
VTI1B	Везикулярный транспорт через взаимодействие с t-SNAREs 1B	Напрямую взаимодействует, блокирует

Далее нами была выбрана наиболее часто встречающаяся замена в гене *SNAP25*. Замена A/G (rs11547859) находится в третьем интроне на границе с четвертым экзоном. Частоты аллелей данной замены по базе данных SNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>) составляют А – 98.8% и G – 1.2%. Эта замена способна влиять на сплайсинг мРНК гена *SNAP25*, что может объяснять невосприимчивость части пациентов к онаботулотоксина А.

Мы не нашли минорный аллель G в наших выборках. Таким образом, данная замена (rs11547859) отсутствует в популяции Москвы и Московской области и не может влиять на эффективность терапии онаботулотоксина А.

8.4. Мигрень, ген дофамин-бета-гидроксилазы (DBH) и ген дофаминового рецептора D2.

В исследуемой нами популяции получены следующие показатели аллелей и генотипов (субъекты / контроль) гена *DBH*: С - 0,715 / 0,745, Т -0,285 / 0,255; СС - 0,514 / 0,582; СТ - 0,402 / 0,326; ТТ - 0,084 /0,092.

Распределение частот генотипа для rs1611115 в исследовательские группы соответствовали равновесию Харди – Вайнберга (пациенты: $\chi^2 = 0,0$, $p = 0,95$; контроль: $\chi^2 = 3,49$, $p = 0,06$). Не было получено значимой разницы в частотах изучаемых аллелей ($\chi^2 = 0,969$, $p = 0,325$) и генотипов ($\chi^2 = 1,710$, $p = 0,191$) между пациентами и контрольной группой. Таким образом, в московской популяции

взаимосвязи мигрени и полиморфизма rs1611115 гена *DBH* не получено. Частота генотипов и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 8.6.

Таблица 8.6. Частота генотипов rs1611115 гена *DBH* и клинические характеристики пациентов с мигренью.

	Генотип		Показатель P, критерий Фишера
	CC	CT+TT	
Мигрень, n=146	75	71	0.2
Контроль, n=363	209	153	
Симптомы			
Женский пол, n=120	0,85	0,9	0,09
Возраст дебюта мигрени, лет	17.28±2.16	18.82±2.26	0.169
Аура мигрени (n=25)	0.14	0.24	0.038
ХМ (n=44)	0.31	0.37	0.155
Рефрактерная мигрень (n=20)	0.13	0.17	0.354
ЛИГБ (n=46)	0.32	0.35	0.21
Количество принимаемых таблеток анальгетиков и/или триптанов в месяц	24.27±9.30	42.66±18.34	0.049*
Частота приступов в месяц	8.49±2.43	8.79±2.44	0.432
Длительность приступа, часы	33.16±6.43	37.19±6.70	0.2
Время нарастания головной боли от начала приступа до интенсивной, минуты	101.28±22.84	94.79±22.33	0.346

Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, баллы (0-нет боли, 10 – самая интенсивная боль)	8.21±0.37	8.53±0.35	0.108
Тошнота (n=116),	0,89	0.92	0.054
Рвота (n=60)	0,42	0,51	0,049
Фотофобия (n=110)	0.89	0.83	0.156
Фонофобия (n=108)	0.87	0.82	0.185
Осмофобия (n=65)	0,5	0.52	0.138
Аллодиния (n=57)	0,39	0,56	0,015
Пульсирующая боль (n=99)	0,77	0,77	0,11
Продрома (n=43)	0,29	0,45	0,014
Постдрома (n=34)	0,25	0,36	0,031

Из таблицы 8.6. видно, что ТТ и СТ генотипы (Т – аллель доминантная) связаны со следующими клиническими характеристиками мигрени:

1. Количество принимаемых анальгетиков
2. Наличие ауры (ОШ=2.43, ДИ95% [0.98-6.40])
3. Рвота (ОШ=1.79, ДИ95% [0.99-3.24])
4. Аллодиния (ОШ=2.02, ДИ95% [1.10-3.74])
5. Продрома (ОШ=2.31, ДИ95% [1.15-4.74])
6. Постдрома (OR=2.21, CI95% [1.02-4.95])

Не было получено статистически значимых различий между представленностью полиморфизма rs6275 гена *D2R2* в группе мигрени и контрольной группе (Таблица 8.7.).

Таблица 8.7. Представленность полиморфизма rs6275 гена *D2R2* у пациентов с мигренью и в группе контроля.

Полиморфизм	Мигрень, n=146	Контроль, n=371	P, Хи-квадрат
CC	43%	43%	0,9
CT	51%	47%	0,4
TT	6%	10%	0,1

Также не было получено взаимосвязи полиморфизма rs6275 гена *D2R2* и клиническими симптомами мигрени.

Таким образом, впервые показана роль полиморфизма в области промотора гена *DBH* (rs1611115, аллель T) в развитии следующих клинических характеристик мигрени: аллодиния, продрома, постдрома, рвота, аура и количество принимаемых препаратов для купирования приступов. Полученные данные подтверждают участие дофаминергической системы в патогенезе мигрени, особенно в инициации приступа.

8.5. Мигрень и ген мозгового нейротрофического фактора.

Нами были полученные следующие частоты генотипов и аллелей (Таблица 8.8.).

Таблица 8.8. Частоты аллелей и генотипов проанализированных полиморфизмов гена *BDNF*.

Полиморфизм	Частоты генотипов			Частоты аллелей	
	AA	AG	GG	A	G
rs6265					
мигрень	0.01	0.33	0.66	0.18	0.82
контроль	0.02	0.24	0.74	0.14	0.86
rs11030107					
мигрень	0.67	0.33	0.00	0.83	0.17

контроль	0.76	0.23	0.10	0.87	0.13
rs2049046	AA	AT	TT	A	T
мигрень	0.13	0.64	0.23	0.46	0.56
контроль	0.14	0.58	0.28	0.43	0.57

Отклонение от распределения Харди-Вайнберга наблюдалось в контрольной выборке только в случае замены rs2049046 ($\chi^2 = 11.73$, $p < 0.001$). Для всех замен не было обнаружено ассоциации с заболеванием (критерий Пирсона, $p > 0,05$).

Данные по генотипам были проанализированы в программе APSampler 3.6.0.1 с целью выявления комплексных генотипов, ассоциированных с заболеванием. Результаты поиска ассоциированных с мигренью комплексных генотипов представлены в таблице 8.9.

Таблица 8.9. Ассоциация аллелей изучаемых замен с мигренью. FDR во всех случаях равно 1.

	Мигрень , %	Контроль , %	Точное значение критерия Фишера, p	ОШ (ДИ 95%)	Bonferro ni, p	Permutation (Westfall- Young), p
BDNF_rs2049046:T; BDNF_rs6265:A	29,2%	19,5%	0,014	1,700 (1,090- 2,650)	0,957	0,321
BDNF_rs2049046:A, A; BDNF_rs11030107:G	6,0%	0%	0,024	4,775 (1,160- 19,657)	1	0,476
BDNF_rs6265:A,G	33,1%	24,2%	0,027	1,553 (1,018- 2,367)	1	0,513
BDNF_rs2049046:A; BDNF_rs6265:A	31,9%	23,4%	0,032	1,537 (1,003- 2,355)	1	0,581

BDNF_rs6265:A	34,5%	26,0%	0,039	1,489 (0,983- 2,256)	1	0,633
---------------	-------	-------	-------	----------------------------	---	-------

Было выявлено 5 комплексных генотипов. Однако ни один из них не прошёл пермутационный тест, что говорит об отсутствии значимой ассоциаций изучаемых замен с мигренью.

Также нами был проведён анализ наследования изученных однонуклеотидных замен (тест на неравновесие по сцеплению). Высокое значение χ^2 равное 5,365 (число степеней свободы – 1, отличие значимо при $p=0,021$, $D'=0,28$, $LOD=0,94$, $R^2=0,04$) получено только для пары полиморфных локусов rs6265 и rs2049046. Это позволяет нам отвергнуть гипотезу о независимом наследовании и сделать вывод о преимущественно совместном наследовании следующих сочетаний аллелей rs6265-A / rs2049046-A и rs6265-G / rs2049046-T.

Представляет интерес влияние данных замен на клинические характеристики заболевания. Поскольку нарушение регуляции уровня BDNF играет роль в развитии эмоционально-аффективных расстройств, то мы проводили сравнительный анализ представленности генотипов гена *BDNF* при ЭМ и ХМ, так как ранее нами было получено, что депрессия – один из основных факторов хронификации мигрени (Таблица 8.10).

Таблица 8.10. Генотипы замен rs6265, rs11030107 и rs2049046 гена *BDNF* у пациентов с хронической и эпизодической мигренью.

Генотип	Эпизодическая мигрень, n=109, %	Хроническая мигрень, n=56, %	P, критерий Хи-квадрат
rs2049046			
AA	11.1	10.9	0.9
AT	81.1	65.2	0.04

TT	7.8	23.9	0.008
rs6265			
AA	2.3	0	0.2
AG	31.4	32.6	0.8
GG	66.2	67.4	0.9
rs11030107			
AA	70.4	62.2	0.3
AG	29.6	33.3	0.6
GG	0	4.4	0.06

Для оценки связи замен в гене *BDNF* с симптомами мигрени проводился сравнительный анализ различных аллельных вариантов. В связи с тем, что представленность AA-генотипа rs2049046, AA-генотипа rs6265 и GG-генотипа rs11030107 была небольшой, эти генотипы были проанализированы вместе с гетерозиготами (Таблица 8.11).

Таблица 8.11. Особенности течения и представленность симптомов мигрени у носителей различных генотипов.

Симптом	rs2049046			rs6265			rs11030107		
	ТТ	АА+АТ	р	GG	АА+АG	р	АА	АG+GG	р
Представленность хронической мигрени, доля пациентов	70.3%	38.8%	0.008	36.0%	34.1%	0.9	32.9%	42.9%	0.3
Представленность лекарственного злоупотребления, доля пациентов	44.4%	31.1%	0.3	36.4%	31.1%	0.6	29.4%	45.3%	0.04
Количество принимаемых в месяц разовых доз анальгетиков	42.6±65.7	31.3±57.9	0.5	31.5±53.7	38.1±70.6	0.6	30.4±55.8	41.0±70.2	0.04
Злоупотребление кодеинсодержащими препаратами, доля пациентов	35.7%	34.4%	0.9	34.3%	39.4%	0.6	28.6%	48.2%	0.04
Возраст начала мигрени	17.5±10.2 лет	18.1±8.7 лет	0.8	18.8±9.7 лет	16.6±6.7 лет	0.2	18.2±8.6 лет	17.4±9.7 лет	0.7
Продолжительность	24.8±12.2 лет	23.4±12.6 лет	0.7	23.3±12.4 лет	23.5±13.2 лет	0.9	24.0±12.3 лет	21.1±12.5 лет	0.3

заболевания									
Положительный наследственный анамнез по мигрени, доля пациентов	57.2%	73.4%	0.2	68.0%	75.6%	0.4	73.1%	62.9%	0.3
Наличие ауры, доля пациентов	26.7%	17.4%	0.4	17.9%	19.1%	0.9	21.7%	13.5%	0.3
Наличие продромы, доля пациентов	13.3%	38.3%	0.05	36.1%	31.6%	0.6	36.8%	35.7%	0.9
Наличие постдромы, доля пациентов	14.3%	31.6%	0.1	23.9%	39.5%	0.09	27.8%	37.0%	0.4
Частота приступов мигрени в месяц	12.1±8.1	8.1±9.8	0.1	9.3±10.5	7.7±9.1	0.4	8.3±9.6	9.7±10.9	0.5
Продолжительность приступа мигрени	19.3±12.8 часов	37.8±27.6 часов	0.02	35.1±28.4 часа	35.6±25.4 часа	0.9	37.9±28.9 часов	29.0±21.3 часа	0.07
Интенсивность головной	8.1±1.3 баллов	8.3±1.5 баллов	0.5	8.3±1.6 баллов	8.4±1.3 баллов	0.9	8.3±1.5 баллов	8.4±1.6 баллов	0.2

боли	ВАШ	ВАШ		ВАШ	ВАШ		ВАШ	ВАШ	
Пульсирующий характер боли, доля пациентов	78.6%	77.7%	0.9	75.3%	81.0%	0.5	79.0%	77.8%	0.9
Аллодиния во время приступа, доля пациентов	38.5%	47.6%	0.5	41.1%	56.1%	0.2	44.7%	50.0%	0.6
Время, за которое боль достигает высокой интенсивности	76.6±58.3 минут	98.3±81.1 минут	0.4	92/5±74.5 минут	103.3±86.8 минут	0.5	99.4±84.6 минут	82.1±48.4 минут	0.2
Возвраты головной боли, доля пациентов	20.0%	43.1%	0.2	43.1%	40.0%	0.7	38.3%	45.5%	0.6
Тошнота, доля пациентов	100%	89.3%	0.001	90.1%	92.9%	0.6	91.4%	80.1%	0.4
Рвота, доля пациентов	26.7%	50.0%	0.09	45.6%	52.4%	0.5	45.7%	50.0%	0.7
Фотофобия, доля пациентов	86.7%	85.1%	0.9	86.4%	83.3%	0.7	82.7%	94.4%	0.02
Фонофобия, доля	86.7%	83.9%	0.9	86.4%	81.0%	0.4	82.7%	94.4%	0.02

пациентов									
Осмофобия, доля пациентов	42.9%	54.1%	0.4	50.6%	52.4%	0.9	52.5%	54.3%	0.9

Полученные данные свидетельствуют о том, что ТТ-генотип rs2049046 статистически значимо чаще встречается у пациентов с ХМ, при этом в данной группе пациентов происходит трансформация приступов в виде регресса продромы и сокращения продолжительности приступов. Вместе с тем, у пациентов с ТТ-генотипом статистически значимо чаще отмечается тошнота, которая при трансформации мигрени среди сопутствующих симптомов регрессирует в наименьшей степени.

Носители аллели G замены rs1030107 чаще встречаются среди пациентов с сочетанием мигрени с ЛИГБ. Так, у этих пациентов статистически значимо чаще отмечается злоупотребление обезболивающими средствами, в первую очередь кодеин-содержащими, и степень лекарственного злоупотребления также статистически значимо выше. Кроме этого, пациенты-носители аллели G замены rs11030107 характеризуются более высокой частотой развития фотофобии и фонофобии во время приступа мигрени. Для генотипов замены rs6265 не обнаружено различий в группах пациентов с исследованными клиническими характеристиками мигрени.

Проведённое нами исследование показало, что наиболее изученная замена rs6265 гена BDNF не ассоциирована с мигренью и её клиническими характеристиками.

8.5. Мигрень и гены холецистокининовой нейротрансмиттерной системы.

Полиморфизмы генов холецистокининовой системы при мигрени изучались только в нашем научном коллективе [3, 4, 135].

Было получено, что СТ генотип полиморфизма rs1805000 в гене *ССКВВ*, кодирующего холецистокининовые рецепторы типа В статистически значимо ассоциирован с мигренью (34% в группе мигрени vs 10% в группе контроля, $p < 0,0001$) (Таблица 8.12.).

Таблица 8.12. Представленность полиморфизмов генов холецистокининовой системы у пациентов с мигренью и в группе контроля

Полиморфизм	Мигрень, n=146	Контроль, n=371	P, критерий Хи-квадрат
ССКАR rs1799723			
GG	1%	0	0,5
GA	10%	9%	0,6
AA	89%	91%	0,5
ССКАR rs1800908			
GG	88%	93%	0,09
GT	11%	7%	0,1
TT	1%	0	0,5
ССКАR rs1800857			
CC	2%	2%	0,9
CT	24%	23%	0,7
TT	74%	75%	0,8
ССКBR rs1805002			
GG	84%	83%	0,8
GA	15%	14%	0,7
AA	1%	3%	0,1
ССКBR rs1805000			
CC	66%	90%	<0,0001
CT	34%	10%	<0,0001
TT	0	0	0,8
ССК rs11571842			
GG	22%	20%	0,8
GA	48%	48%	0,9
AA	30%	32%	0,8

Ранее нами была показана ассоциация сочетания полиморфизмов *ССК* rs11571842:А и *ССКАR* rs1800908:Т с развитием панического расстройства [135]. В данном исследовании впервые показана ассоциация развития мигрени и носительства Т-аллели rs1805000 гена *ССКВR*, кодирующего холецистокининовые рецепторы типа В.

Нами не получено влияния изученных полиморфизмов генов, кодирующих холецистокинин и его рецепторы на симптомообразование мигрени, а также на представленность коморбидных нарушений.

8.6. Мигрень и полиморфизм гена катехол-О-метилтрансферазы *COMT*

Катехол-О-метилтрансфераза – фермент, разрушающий катехоламины и регулирующий уровень дофамина и норадреналина. Нами получено, что АА - генотип и носительство А – аллели *COMT* rs4680 статистически значимо встречался чаще при мигрени (27% и 77% соответственно) по сравнению с контролем (0% и 25% соответственно), <0,0001, критерий Хи-квадрат (Таблица 8.13).

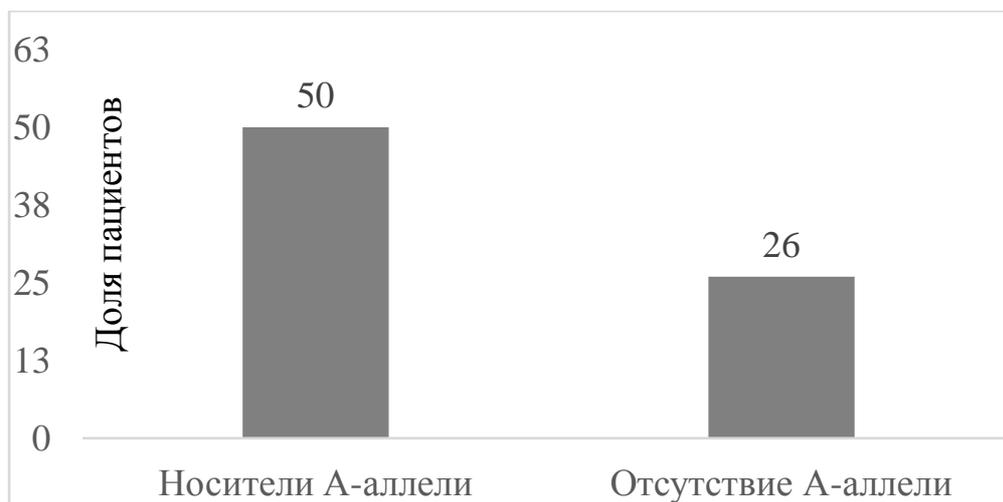
Таблица 8.13. Представленность полиморфизмов гена *COMT* у пациентов с мигренью и в группе контроля.

Полиморфизм	Мигрень, n=146	Контроль, n=371	P, Хи-квадрат
<i>COMT</i> rs4680			
GG	23%	75%	<0,0001
GA	50%	25%	<0,0001
AA	27%	0%	<0,0001

Несмотря на статистически значимые полученные результаты в данном исследовании полиморфизм может быть рекомендован как биомаркер лишь для этнических субпопуляций пациентов.

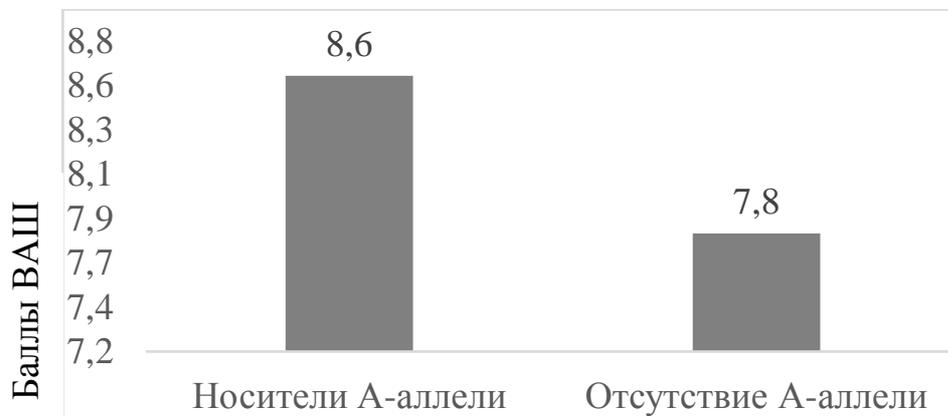
Носительство А- аллели оказалось ассоциировано с коморбидной мигрени депрессий и большей интенсивностью боли во время приступа мигрени. Так, распространенность коморбидной депрессии среди носителей А-аллели составляет 50%, а при отсутствии А-аллели – 26% ($p=0,02$, критерий Хи-квадрат) (Рисунок 8.3.).

Рисунок 8.3. Представленность депрессии у пациентов с мигренью с носительством А-аллели и без нее.



Интенсивность боли среди носителей А-аллели составляет $8,6 \pm 1,4$ баллов по Визуальной аналоговой шкале, у пациентов без носительства А-аллели $7,8 \pm 1,5$ ($p=0,02$, критерий Стьюдента для независимых выборок) (Рисунок 8.4.).

Рисунок 8.5. Интенсивность боли во время приступа у пациентов с мигренью с носительством А-аллели и без нее.



Можно предположить, что полиморфизм rs4680 Val158Met лежит в основе неспецифических механизмов формирования хронических болевых синдромов, сочетанных с депрессией.

8.7. Мигрень и гены фолатного цикла

Нами были получены данные по полиморфизмам генов фолатного цикла пациентов с мигренью и индивидов контрольной выборки, которые использовали в дальнейшем анализе (Таблица 8.14).

Таблица 8.14. Частоты генотипов и аллелей проанализированных генов. М-мигрень, К-контроль.

Ген	Маркер	Гено- типы	Кол-во		Частоты		Ал- лели	Кол-во		Частоты	
			М	К	М	К		М	К	М	К
<i>MTHFR</i>	rs1801131	AA	39	189	0,27	0,55					
		AC	58	84	0,40	0,25	A	136	462	0,48	0,68
		CC	45	69	0,31	0,20	C	148	222	0,52	0,32
	rs1801133	CC	56	94	0,39	0,57					
		CT	64	52	0,44	0,32	C	176	240	0,61	0,73
		TT	25	19	0,17	0,12	T	114	90	0,39	0,27
<i>MTR</i>	rs1805087	AA	94	206	0,64	0,60					
		AG	47	116	0,32	0,34	A	235	528	0,80	0,77
		GG	5	20	0,03	0,06	G	57	156	0,20	0,23
<i>MTRR</i>	rs1801394	AA	18	48	0,13	0,14					
		AG	91	198	0,65	0,58	A	127	294	0,45	0,44
		GG	32	95	0,22	0,27	G	155	388	0,55	0,56
<i>MTHFD1</i>	rs2236225	TT	51	97	0,36	0,28					
		TC	73	116	0,52	0,33	T	175	310	0,63	0,45

		CC	16	130	0,11	0,38	C	105	376	0,38	0,55
<i>SHMT1</i>	rs1979277	AA	11	41	0,08	0,12					
		AG	59	166	0,43	0,49	A	81	248	0,30	0,37
		GG	66	127	0,49	0,38	G	191	420	0,70	0,63
<i>TYMS</i>	repeat	268/268	40	98	0,31	0,32					
		268/240	69	156	0,51	0,50	268	149	352	0,56	0,57
		240/240	25	56	0,21	0,18	240	119	268	0,44	0,43

Для определения ассоциации аллелей исследованных замен с мигренью использовали программу WinPeri – функция сравнение 2х выборок (Таблица 8.15).

Таблица 8.15. Анализ ассоциации аллелей исследуемых замен с мигренью. М-мигрень, К-контроль. Жирным выделены статистически значимые замены.

ген	замена	Аллели	МИГР	КОНТР	Fi (p)	ОШ	ДИ95%
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C	60,7%	72,7%	1.5E-3	0.58	0.41-0.82
		T	39,3%	27,3%		1.73	1.21-2.46
	rs1801131	A	47,9%	67,5%	1.9E-8	0.44	0.33-0.59
		C	52,1%	32,5%		2.26	1.69-3.03
<i>MTR</i>	rs1805087	A	80,5%	77,2%	0.272	1.22	0.86-1.74
		G	19,5%	22,8%		0.82	0.57-1.17
<i>MTRR</i>	rs1801394	A	45,0%	43,1%	0.617	1.08	0.81-1.44
		G	55,0%	56,9%		0.92	0.69-1.24
<i>MTHFD1</i>	rs2236225	C	37,5%	54,8%	1.3E-6	0.49	0.37-0.66
		T	62,5%	45,2%		2.02	1.51-2.72
<i>SHMT1</i>	rs1979277	A	29,8%	37,1%	0.035	0.72	0.52-0.98
		G	70,2%	62,9%		1.39	1.02-1.91
<i>TYMS</i>	repeat	R2	44,4%	43,2%	0.768	1.05	0.78-1.42
		R3	55,6%	56,8%		0.95	0.71-1.28

F(p) – критерий Фишера (значение p-value), ОШ – отношение шансов; ДИ95% – 95% доверительный интервал; дом. – доминантная модель наследования; рец. – рецессивная модель наследования.

Обе исследованные в гене *MTHFR* замены позволили выявить ассоциации с мигренью: для замены rs1801133 это аллель Т, а для замены rs1801131 – аллель С. Ассоциированными с мигренью оказались аллель Т замены rs2236225 в гене *MTHFD1* и аллель G замены rs1979277 в гене *SHMT1*. Для остальных замен в генах *MTR*, *MTRR* и *TYMS* ассоциаций аллелей с мигренью обнаружено не было.

Таблица 8.16. Анализ генотипов исследуемых замен и модели наследования ассоциированных с мигренью аллелей. М-мигрень, К-контроль. Жирным шрифтом выделены значимые замены.

Ген	Маркер	Генотипы	МИГР	КОНТР	Fi (p)	ОШ	ДИ95%
<i>MTHFR</i>	rs1801133	CC	0,386	0,570	0.001	0.48	0.29-0.77
		CT+TT	0,614	0,430		2.10	1.30-3.40
	rs1801131	AA	0,275	0,553	2.8E-8	0.31	0.19-0.48
		AC+CC	0,725	0,447		3.26	2.09-5.13
<i>MTR</i>	rs1805087	GG	0,034	0,058	0.370	0.57	0.16-1.61
		AA+AG	0,966	0,942		1.75	0.62-6.09
<i>MTRR</i>	rs1801394	GG	0,227	0,279	0.258	0.76	0.46-1.23
		AA+GA	0,773	0,721		1.32	0.82-2.16
<i>MTHFD1</i>	rs2236225	TT	0,886	0,621	1.1E-8	4.73	2.65-8.90
		CC+CT	0,114	0,379		0.21	0.11-0.38
<i>SHMT1</i>	rs1979277	GG	0,485	0,380	0.039	1.54	1.01-2.34
		AA+GA	0,515	0,620		0.65	0.43-0.99
<i>TYMS</i>	repeat	R3/R3	40	98	0.738	0.91	0.57-1.45
		R2/R2+R2/R3	94	210		1.10	0.69-1.76

F(p) – критерий Фишера (значение p-value), ОШ – отношение шансов; ДИ95% – 95% доверительный интервал; дом. – доминантная модель наследования; рец. – рецессивная модель наследования.

Таким образом, была выявлена связь с мигренью замен в генах *MTHFR*, *MTHFD1* и *SHMT1* (Таблица 8.17).

Следующим этапом анализа генотипов пациентов с мигренью был поиск связанных с заболеванием комплексных генотипов. Выявление комплексных генотипов генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, было проведено с использованием программы APSampler 3.6. Значимые результаты представлены в Таблице 8.18.

Таблица 8.18. Результат анализа ассоциаций комплексных генотипов генов фолатного цикла с мигренью.

Паттерн информативных аллелей	% Мигрень	% Контроль	Fi, p	ОШ	ДИ(95%)	ПТ, p
MTHFR_rs1801131:C; MTR_rs1805087:A; MTHFD1_rs2236225:T	60.6	23.8	6.63e-15	5.19656	3.396-7.951	<1/100
MTHFR_rs1801131:C; MTHFD1_rs2236225:T	64.0	25.8	7.68e-15	5.11494	3.348-7.813	<1/100
MTHFR_rs1801131:C; MTR_rs1805087:A; SHMT1_rs1979277:G	67.4	58.3	1.57e-09	3.55038	2.322-5.427	<1/100
MTHFR_rs1801131:A, A; TYMS_repeat:R3	18.8	48.4	1.86e-09	0.24723	0.151-0.403	<1/100
MTHFR_rs1801131:C; SHMT1_rs1979277:G	69.6	65.5	2.67e-09	3.50028	2.281-5.369	<1/100

MTHFD1_rs2236225:T	88.6	62.8	2.73e-09	4.59930	2.613-8.092	<1/100
MTHFD1_rs2236225:C, C	11.4	37.2	2.73e-09	0.21742	0.123-0.382	<1/100
MTHFR_rs1801131:C; MTR_rs1805087:A	70.9	41.7	4.02e-09	3.39721	2.224-5.187	<1/100
MTHFR_rs1801131:C	73.0	44.7	7.84e-09	3.35249	2.182-5.148	<1/100
MTHFR_rs1801131:A, A	26.9	55.3	7.84e-09	0.29829	0.194-0.458	<1/100

ОШ – отношение шансов; ДИ95% – 95% доверительный интервал, F_i , p – значение p -value для точного теста Фишера, ПТ, p – p -value после пермутационного теста (по Westfall-Young).

Нами впервые были получены семь комплексных генотипов, связанных с мигренью (отношение шансов, ОШ>1). Аллель С замены rs1801131 в гене *MTHFR* и аллель Т замены rs2236225 в гене *MTHFD1* повышают шанс развития болезни, как самостоятельно: (ОШ=3.35 для *MTHFR* и ОШ= 4.56 для *MTHFD1*), так и в комплексе с аллелями других генов. Только для этих двух генов выявлено наличие ассоциированных паттернов патологических аллелей. В случае остальных исследованных замен в паттерны входят аллели, не влияющие на функцию ферментов. Это подтверждает роль ассоциированных с мигренью генотипов генов *MTHFR* и *MTHFD1* в патогенезе заболевания. Наличие в первом паттерне нормальной аллели гена *MTR* может быть обусловлено совместным наследованием, т.к. при наличии патологической аллели в гене *MTR* накопление гомоцистеина может быть уже несовместимым с жизнью или приводить к более тяжёлой патологии.

Следует отметить, что замены rs1801133 в гене *MTHFR* и rs1979277 в гене *SHMT1* самостоятельно не прошли пермутационный тест, между тем замена rs1979277 в гене *SHMT1* входит в состав комплексного генотипа, незначительно усиливая (ОШ=3.50) действие патогенной аллели С замены rs1801131 в гене *MTHFR* (ОШ=3.35).

В нашем исследовании при изучении генов фолатного цикла впервые мы получили и протективные сочетания аллелей, в которые входит генотип АА замены rs1801131 в гене *MTHFR* и генотип СС замены rs2236225 в гене *MTHFD1*. Протективный вклад вносит и аллель R3 гена *TYMS* в сочетании с генотипом АА замены rs1801131 в гене *MTHFR*. Тем не менее, количество протективных комплексных генотипов невелико, что свидетельствует в пользу предположения о том, что изменения в функции фолатного цикла наиболее вероятно могут негативно сказаться на риск развития мигрени.

Глава 9

Комплексные генотипы, ассоциированные с мигренью

Поскольку однонуклеотидные полиморфизмы не обладают достаточным влиянием на риск развития мигрени, перспективным в изучении биомаркеров мигрени может быть многолокусный анализ, в частности, анализ частот комплексных генотипов.

Поиск ассоциаций проводили с выбранными генами (22 гена, 31 однонуклеотидных полиморфизма): *MTHFR*_rs1801133; *MTHFR*_rs1801131; *BDNF*_rs2049046; *BDNF*_rs6265; *BDNF*_rs11030107; *DBH*_rs1611115; *DBH*_rs141116007; *DBH*_rs2097629; *DBH*_rs6271; *CALCA*_rs1553005; *MTDH*_rs1835740; *CCKAR*_rs1799723; *CCKAR*_rs1800908; *CCKAR*_rs1800857; *CCKBR*_rs1805002; *CCKBR*_rs1805000; *CCK*_rs11571842; *iNOS2*_rs2779249; *eNOS3*_rs2070744; *nNOS1*_rs41279104; *MTR*_rs1805087; *ACE*_rs4646994; *COMT*_rs4680; *TPH1*_rs1800532; *MAOA_VNT*; *MIR22*_rs6502892; *DRD2*_rs6275; *ANKK1*_rs1800497; *MTRR*_rs1801394; *MTHFD1*_rs2236225; *SHMT1*_rs1979277.

Комплексные генотипы, взаимосвязанные с мигренью, представлены в таблице 9.1.

Таблица 9.1. Патогенетически значимые комплексные генотипы и отношение шансов развития мигрени (значение p после 1000 пермутаций < 0.01 для всех выявленных комплексных генотипов)

Комплексный генотип	Кодируемые белки	Отношение шансов развития мигрени, ОШ, ДИ 95%
<i>CCKBR</i> _rs1805002:G; <i>COMT</i> _rs4680:G.	Рецептор холецистокинина В Катехол-О-метилтрансфераза	ОШ=62.32836 ДИ(95%)=[8.51341..456.31824]

ССКАR_rs1800857:T; ССКBR_rs1805000:T; MAOA_VNT:350	Рецептор холецистокинина А Рецептор холецистокинина В Моноаминоксидаза А	ОШ=22.35149 ДИ(95%)=[9.24247..54.05364]
BDNF_rs6265:G; ССКBR_rs1805000:T; MAOA_VNT:350	Нейротрофический фактор мозга Рецептор холецистокинина В Моноаминоксидаза А	ОШ=22.35149 ДИ(95%)=[9.24247..54.05364]
MTHFR_rs1801133:T; BDNF_rs11030107:T; DBH_rs6271:C; MTRR_rs1801394:A.	Метилен- тетрагидрофолатредуктаза Нейротрофический фактор мозга Дофамин-бета-гидроксилаза Метионин-синтаза	ОШ=22.00000 ДИ(95%)=[5.11189..94.68130]
COMT_rs4680:G,G MTHFD1_rs2236225:T	Катехол-О- метилтрансфераза Метилтетрагидрофолат дегидрогеназа	ОШ=20.83311 ДИ(95%)=[11.25258..38.57054]
MTHFR_rs1801133:T; BDNF_rs11030107:T; MTR_rs1805087:A; MTRR_rs1801394:A	Метилен- тетрагидрофолатредуктаза Мозговой нейротрофический фактор Метилтрансфераза Метионин-синтаза	ОШ=20.64615 ДИ(95%)=[4.79711..88.85851]
COMT_rs4680:G ССКАR_rs1800857:T; ССКBR_rs1805000:T;	Катехол-О- метилтрансфераза Рецептор холецистокинина А Рецептор холецистокинина В	ОШ=20.20507 ДИ(95%)=[10.64611..38.34685]
ССКАR_rs1800857:T; ССКBR_rs1805000:T; TRH1_rs1800532:C	Рецептор холецистокинина А Рецептор холецистокинина В	ОШ=18.91793 ДИ(95%)=[9.58845..37.32492]

	Триптофан гидроксилаза 1	
--	--------------------------	--

Метод изучения комплексных генотипов показал, что сочетание нескольких генов-кандидатов в значительной степени влияют на развитие мигрени, достигая показателя отношения шансов 62,3. Это гены, кодирующие регулирующие метаболизм моноаминов, ферменты, рецепторы холецистокинина, и ферменты, участвующие в фолатном цикле.

Важно отметить, что нами выявлены и протективные комплексные генотипы (Таблица 9.2.).

Таблица 9.1. Значимые протективные комплексные генотипы и отношение шансов развития мигрени, значение p после 1000 пермутаций < 0.01 для всех выявленных комплексных генотипов.

Комплексный генотип	Кодируемые белки	Отношение шансов, ОШ, ДИ 95%
DBH_rs6271:C; MAOA_VNT:380	Дофамин-бета-гидроксилаза Моноаминоксидаза А	ОШ=0.01550 ДИ(95%)=[0.00214..0.11246]
nNOS1_rs41279104:C; MAOA_VNT:380	Нейрональная NO-синтаза1 Моноаминоксидаза А	ОШ=0.01565 ДИ(95%)=[0.00216..0.11353]
MAOA_VNT:380; ANKK1_rs1800497:;	Моноаминоксидаза А Протеинкиназа РКК2	ОШ=0.01599 ДИ(95%)=[0.00220..0.11606]
eNOS3_rs2070744:C; MAOA_VNT:380	Эндотелиальная NO-синтаза Моноаминоксидаза А	ОШ=0.01609 ДИ(95%)=[0.00222..0.11675]

Полученные в данном исследовании протективные генотипы включают полиморфизм гена моноаминоксидазы А MAOA_VNT:380. По всей видимости, данный полиморфизм приводит к недостаточной выработке фермента моноаминоксидазы А, и, соответственно, предотвращает разрушение

серотонина, норадреналина, дофамина. Эффект можно сравнить с действием ингибиторов моноаминоксидазы А. Ингибиторы МАОА показали эффективность для профилактики мигрени, хотя использование их было ограничено побочными эффектами [171]. Таким образом, в нашем исследовании впервые получена значимая взаимосвязь между комплексными генотипами генов-кандидатов и мигренью.

Глава 10

Оценка влияния изученных полиморфизмов на эффективность терапии мигрени

Предикция ответа на терапию мигрени является актуальней возможностью для повседневной клинической практики. Однако оценка ответа на терапию в настоящее время может быть неоднозначной. Это связано с тем, что не существует общепринятых критериев рефрактерной мигрени. В настоящее время в литературе представлено четыре формулировки рефрактерной мигрени:

1. Критерии Goadsby P.J. с соавт. (2006) [98]. Отсутствие ответа к 4 препаратам следующих классов: бета-блокаторы, антиконвульсанты, блокаторы кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты, другие препараты, показавшие эффективность хотя бы в одном контролируемом исследовании, НПВС. В критериях не указано, ЭМ или ХМ рефрактерна, имеется ли ЛИГБ. Рефрактерность касается только профилактической терапии.
2. Критерии Schulman E.A. с соавт. (2008) [232]. Рефрактерность к средствам для купирования приступа: к триптанам и дигидроэрготамину в инъекционной форме или в форме назального спрея, а также к НПВС или комбинированным анальгетикам. Рефрактерность к профилактической терапии - два из четырех классов препаратов: бета-блокаторы, антиконвульсанты, блокаторы кальциевых

каналов, трициклические антидепрессанты. Включена эпизодическая и хроническая мигрень, возможна медикаментозно-индуцированная головная боль.

3. Критерии Silberstein S.D. с соавт. (2010) [234]. Представлена градация рефрактерности (легкая, умеренная, тяжелая). Оценивается ответ на следующие препараты и классы: для купирования приступов – НПВС, триптаны, антагонисты дофамина или парентеральные НПВС, опиоиды, кортикостероиды, парентеральные антагонисты дофамина. Среди средств для профилактики: бета-блокаторы, антиконвульсанты, блокаторы кальциевых каналов верапамил или флунаризин, трициклические антидепрессанты, вальпроевая кислота, топирамат, комбинированная терапия, габапентин, другие препараты, показавшие эффективность хотя бы в одном контролируемом исследовании, НПВС, метаболические препараты (витамин B2, коэнзим Q10). Включена ЭМ и ХМ. Нет данных о ЛИГБ.

4. Критерии Martelletti P. соавт. (2014) [166]. Для постановки диагноза рефрактерной мигрени необходимо отсутствие ответа на 3 из следующих классов препаратов: бета-блокаторы, антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, другие (флунаризин, кандесартан) онаботулотоксин А. Критерии распространяются только на профилактическое лечение хронической мигрени.

Мы рассмотрели как наиболее практичную методику оценки ответа на терапию мигрени, представленную в работе Kogelman L.J.A. [136]. Нереспондерами (резистентными) считались пациенты, не отвечающие как на терапию приступа, так и на профилактику. В соответствии с методикой оценки ответа на терапию мигрени, представленную в работе Kogelman L.J.A. среди пациентов, получавших лечение мигрени 115 были респондерами, 20 – нереспондерами. Мы проводили анализ представленности исследованных нами полиморфизмов в группе респондеров и нереспондеров.

Получены статистически значимая большая представленность полиморфизмов MTDH_rs1835740:CC, MTR_rs1805087:GG, CCKAR_rs1800857:TT, MIR22_rs6502892:CC у нереспондеров к терапии мигрени (Таблица 10.1.).

Таблица 10.1. Различия в представленности полиморфизмов у респондеров и нереспондеров к терапии мигрени.

Полиморфизм	Распространенность у нереспондеров, n=20	Распространенность у респондеров, n=115	P, Хи-квадрат
MTDH_rs1835740:CC	95%	77%	0,006
MTR_rs1805087:GG	0%	4%	0,025
CCKAR_rs1800857:TT	93%	72%	0,022
MIR22_rs6502892:CC	65%	40%	0,04

Поскольку комплексные генотипы имеют большее влияние на риск заболевания или симптома, то изучалось их комплексное влияние на чувствительность к терапии мигрени.

Значимым результатом, позволяющим считать комплексный генотип биомаркером заболевания, рассматривался показатель отношения шансов (ОШ) свыше 20.

Таблица 10.2. Значимые комплексные генотипы и отношение шансов рефрактерности к терапии, значение p после 100 пермутаций <0.01 для всех выявленных комплексных генотипов.

Комплексный генотип	Кодируемые белки	Отношение шансов рефрактерности к терапии, ОШ, ДИ 95%
CCKBR_rs1805000:T; eNOS3_rs2070744:T; MAOA_VNT:350	Рецептор холецистокинина В NO-оксидаза 3 Моноаминоксидаза А	ОШ=33.77778 ДИ(95%)=[10.11784..112.76498]

MTDH_rs1835740:C; ССКВВР_rs1805000:Т; МАОА_VNT:350	Метадгерин Рецептор холецистокинина В Моноаминоксидаза А	ОШ=30.00000 ДИ(95%)=[9.34122..96.34711]
--	---	--

Получено 2 комплексных генотипа, значимо связанных с отсутствием ответа на стандартную терапию мигрени: ССКВВР_rs1805000:Т; eNOS3_rs2070744:Т; МАОА_VNT:350 и МТДН_rs1835740:С; ССКВВР_rs1805000:Т; МАОА_VNT:350 (Таблица 10.2.).

Глава 11

Обсуждение

В наблюдательной части работы наши данные совпадают с результатами ранее проведенных эпидемиологических исследований в которых показана высокая степень коморбидности мигрени и депрессии и наличие между ними двусторонней патофизиологической взаимосвязи [8, 42,43]. Наличие депрессии повышает риск развития мигрени в 4,5 раза [132]. В исследовании Ashina S. с соавт [20] с использованием данных более 6 тысяч пациентов было показано, что депрессивный эпизод является наиболее значимым предиктором трансформации эпизодической мигрени в хроническую в течение последующего года. Чем тяжелее была депрессия, тем относительный риск трансформации был выше и составлял 1.8 при депрессии легкой степени тяжести, 2,4 - при умеренной депрессии и 2,5 - при тяжелой. Популяционное исследование показано, что депрессия является основным фактором, даже несмотря на дополнительные социо-экономические факторы, влияющим на частоту дней головной боли в

месяц, количество потребляемых анальгетиков, и другие коморбидные состояния. Важно отметить, что прием антидепрессантов, то есть адекватно леченная депрессия, риск мигрени не увеличивает [132]. Другое популяционное исследование показано, что депрессия является основным независимым фактором, способствующим росту ежемесячного количества дней с головной болью, количества потребляемых анальгетиков и триптанов [42]. В нашем исследовании было выявлено 6 форм течения мигрени, и депрессия была значимым фактором, влияющим на переход эпизодических форм в хронические. Был выделен подтип пациентов, у которых учащение приступов мигрени совпадает с клинической манифестацией депрессии. В данной популяции пациентов антидепрессанты эффективны как для терапии депрессии, так и для лечения мигрени.

Таким образом, данные литературы и собственные данные позволяют с высокой степенью уверенности предполагать наличие ассоциированных с депрессией форм мигрени, при которых лечение депрессии с помощью антидепрессантов может является одной из эффективных стратегий лечения не только депрессии, но и мигрени.

Феномен перикраниальный механической кожной аллодинии нами выявлен в случаях хронизации мигрени и всех исходно хронических форм течения болезни. Наиболее часто этот феномен встречался при персистирующем (52% пациента из группы) и ремиттирующем (87% пациентов из группы) типах течения мигрени. Современные представления о механизме развития механической кожной аллодинии согласуются в том, что этот клинический феномен является отражением центральной сенситизации сенсорных нейронов ЦНС, участвующих в обработке и передаче ноцицептивной информации [9] и развивается в результате нарушения ГАМК- и глицинергического торможения ноцицептивных нейронов с одновременным усилением NMDA-опосредованного возбуждения [2, 32]. Появление этого признака у пациентов с мигренью свидетельствует о патологической функциональной перестройке ноцицептивной системы. Лечение

болевого синдрома, сопровождающегося явлениями аллодинии, - трудная задача и решается с помощью препаратов, способных подавить явления патологической возбудимости нейронов, например, топирамата, кандесартана [21, 177]. Наши данные свидетельствуют, что депрессия и кожная аллодиния достоверно чаще встречаются у пациентов с одним из хронических типов течения мигрени и могут являться предикторами развития персистирующей или «ремиттирующей» форм ХМ.

Снижение уровня депрессии было отмечено при назначении профилактического лечения мигрени одним из препаратов моноклональных антител к пептиду родственному гену кальцитонина (CGRP) фреманезумабом [160]. Авторы оставляют без ответа вопрос о том, обладают ли моноклональные антитела самостоятельным тимоаналептическим действием или уменьшение депрессивной симптоматики - результат смягчения течения мигрени. Можно лишь утверждать, что этот новый класс препаратов эффективен у пациентов с мигренью, отягощенной сопутствующей депрессией.

Приводит ли учащение приступов мигрени к снижению настроения или депрессия провоцирует учащение приступов не вполне понятно. Тем не менее Ashina S. с соавт [20], в своем исследовании, включившем несколько тысяч наблюдений, выявили, что депрессия очень часто предшествует хронификации мигрени. Механизмы связывающие аффективные расстройства с мигренью до конца не определены. Есть мнение, что при депрессии в ЦНС происходит снижение синтеза серотонина, норадреналин, дофамина [195]. Ключевая роль в этом процессе принадлежит серотонинергическим нейронам околотоводопроводного серого вещества, одной из основных структур антиноцицептивной системы мозга [256]. Снижение активности этой системы контроля боли при депрессии может являться основным патофизиологическим механизмом трансформации ЭМ в ХМ.

Большое значение в процессе хронификации мигрени придают механизмам центральной сенситизации [170]. Известно, что у пациентов с ХМ и депрессией в

клинической картине очень часто наблюдается феномен кожной аллодинии, который рассматривается многими исследователями как достоверный коррелят центральной сенситизации. Имеются данные, свидетельствующие о том, что феномен аллодинии достоверно чаще развивается в случаях сочетания мигрени и депрессии, чем у пациентов только с мигренью [172].

Сторонники нейротрофической теории взаимосвязи депрессии и хронификации мигрени опираются в своих рассуждениях на сведения о доказанном полиморфизме гена Val66Met и мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [5, 252]. У пациентов с депрессией и носительством этого полиморфизма чаще отмечаются хронические болевые синдромы другой локализации [94]. Было показано, что у пациентов с мигренью достоверно чаще, чем у здоровых встречается полиморфизм гена *BDNF* [241], причем у пациентов с ХМ этот показатель достоверно выше, чем у пациентов с ЭМ [37].

Таким образом, у депрессии и мигрени имеются общие патофизиологические механизмы, и депрессия является несомненным модифицируемым фактором риска развития ХМ [130]. Скрининговая оценка данного расстройства эмоций должна быть включена в практические рекомендации по диагностике и лечению ГБ.

Клиническую оценку состояния эмоций необходимо проводить как у пациентов с ЭМ для первичной профилактики хронизации мигрени, так и оценивать в динамике при ХМ для предупреждения ухудшения течения данной формы цефалгии и своевременного назначения лечения. При наличии клинически значимой депрессии пациенту в обязательном порядке необходимо назначение антидепрессанта в эффективной индивидуальной дозе в диапазоне имеющихся рекомендаций для лечения депрессии и продолжительностью не менее 6 месяцев для единичного депрессивного эпизода и 9-12 месяцев для рекуррентной депрессии и дистимии. В случаях сочетания у пациента мигрени и депрессии антидепрессант должен быть назначен даже в случае эффективной терапии ХМ

другими средствами профилактики (топирамат, ботулотоксин, бета-блокаторами и т.д.) так как при сохраняющейся депрессии риск возврата хронической головной боли остается очень высоким.

По мнению некоторых исследователей, формирование ЛИГБ может быть результатом как прогрессирования мигрени на фоне отсутствия оптимальной и эффективной схемы лечения приступа, так и наличием аддиктивного поведения пациента, его импульсивного желания принять препарат для купирования приступа мигрени, когда необходимости в этом нет, что может быть связано с дисфункцией орбитофронтальной коры [203]. Тем не менее, типичные проявления аддикции, наблюдаемые при использовании некоторых психотропных средств и опиоидов, в виде непреодолимого влечения к приему препаратов и эйфории в результате их применения, не встречаются в случаях чрезмерного использования анальгетиков и трипланов при ЛИГБ [162].

Клиническая гетерогенность мигрени, показанная в нашей работе, дополняется генетической гетерогенностью. Одним из направлений было изучение полиморфизмов кардиоваскулярных полиморфизмов. Так, ассоциация мигрени с полиморфизмом гена АПФ rs4646994 различается в разных популяциях. В неевропейской популяции II вариант является протективным при мигрени [227, 260]. В китайской популяции ассоциации мигрени с данным полиморфизмом не получено [16]. В индийской популяции I/D полиморфизм был ассоциирован с мигренью [261]. В исследовании BioVIM [190] было показано, что пациенты с мигренью с аурой и хронической мигренью, носители полиморфизма II rs4646994, реже используют профилактическую терапию. С чем связано более редкое использование профилактики – с ее неэффективностью и/или непереносимостью, либо с более мягким течением мигрени, в работе не уточняется. В нашем исследовании II вариант гена ACE статистически значимо встречался чаще у пациентов с МА. Таким образом, влияние полиморфизма rs4646994 на развитие мигрени широко варьирует в различных популяциях, в связи с чем он не может быть использован в качестве биомаркера заболевания.

В нашем исследовании изучались полиморфизмы генов NO-синтазы. GG-генотип *eNOS* (rs2070744) увеличивал риск развития мигрени В исследовании Lea R.A. с соавт. [150], как и в нашем исследовании не было получено ассоциации мигрени с полиморфизмом гена *iNOS*.

Нами также изучались полиморфизмы микро-РНК. Экспрессия микро-РНК влияет на развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [268]. В экспериментальных условиях было показано, что боль может влиять на экспрессию микро-РНК в афферентных ноцицепторах. Дисрегуляция микро-РНК в свою очередь приводит к развитию локального воспаления и сенситизации [145]. В пилотном исследовании Tafuri E. с соавт [246] было показано, что уровень циркулирующей плазме микро-РНК 22 снижен у пациентов с мигренью без ауры по сравнению с контролем. Нами получено, что при мигрени представленность CC генотипа *MIR22* rs6502892 статистически значимо выше по сравнению с контролем

Микро-РНК 22 регулирует активность гладкомышечных клеток сосудов [268]. Повышение экспрессии микро-РНК 22 ассоциировано с развитием атеросклероза и цереброваскулярных заболеваний [193]. В нашей популяции не было показано взаимосвязи полиморфизма *MIR22* rs6502892 с цереброваскулярной патологией у пациентов с мигренью, возможно, из-за недостаточного периода наблюдения. Тем не менее, можно предположить, что избыточная активность микро-РНК 22 может быть общим звеном патогенеза мигрени и цереброваскулярных заболеваний.

Интерес представляло и изучение невральных генов. Мы изучали ген, кодирующий структуру CGRP, ключевую молекулу в патогенезе мигрени. В нашем исследовании полиморфизмов гена *CALCA*, характерных для мигрени, какого-либо подтипа мигрени, либо симптомов мигрени не обнаружено. Эти результаты воспроизводят работы Menon S. С соавт [175] и Guldiken B. С соавт [108], где также не получено значимых для мигрени полиморфизмов гена *CALCA*. Мы также изучали распространенность сочетания полиморфизмов генов CGRP и

BDNF. Данное сочетание встречалось чаще при мигрени, чем в группе контроля. В работе Lemos C. с соавт. [154] были получены схожие результаты – риск мигрени увеличивался при сочетании АТ-генотипа rs2049046 и GC-генотипа rs1553005 (отношение шансов =1.88, 95% доверительный интервал: 1.20-2.93). CGRP- и BDNF-содержащие нервные окончания колокализированы в задних рогах спинного мозга и амигдале [220].

Полиморфизм гена *BDNF* описан при многих заболеваниях, в первую очередь при депрессии. Было показано, что мозговой нейротрофический фактор BDNF усиливает действие кальцитонин ген родственного пептида в отношении моторики кишечника [55]. Подобное взаимодействие возможно и в ЦНС. Таким образом, полиморфизмы гена, кодирующего CGRP, не влияют на риск мигрени. Однако, сочетание А аллели rs2049046 гена *BDNF* и С аллели rs1553005 гена *CALCA* ассоциировано с мигренью, по-видимому за счет общих путей патогенеза.

Нами изучалось влияние полиморфизмов гена *MTDH*, влияющего на риск мигрени по данным популяционных генетических исследований. Как и в проведенных исследованиях Christensen A.F. с соавт [58] и Esserlind A.-L. с соавт [76] нами не получено статистически значимого влияния носительства малой аллели Т rs1835740 на формирование клинической картины МА и МБА. Также нами показано, что полиморфизм rs1835740 не оказывает значимого влияния на развитие ХМ. Несмотря на небольшую выборку групп сравнения проведенное исследование позволяет предположить, что носительство малой аллели Т rs1835740 *MTDH* является специфичным для пациентов с мигренью и пучковой головной болью, и не характерно для пациентов с ХГБН. Возможно, нарушение гомеостаза глутамата является общим звеном патогенеза для мигрени и кластерной головной боли, обеспечивающим формирование корковой нейрональной гипервозбудимости [22, 121]. Наличие распространяющейся корковой депрессии (РКД) и ее клинического коррелята мигренозной ауры, как правило, обсуждается в контексте нейрональной гипервозбудимости при мигрени. Однако до 23% пациентов с пучковой головной болью могут отмечать типичную

мигренозную ауру перед приступом головной боли [216, 227], тогда как в основе развития ХГБН лежит в большей степени дефицит центральных противоболевых систем. Следовательно, полиморфизм rs1835740, обуславливающий повышение уровня межклеточного глутамата с одной стороны, и высокую активность астроцитов с другой стороны, обеспечивает запуск РКД и начало приступа. Это предположение подтверждается данными геномного исследования Anttila V. с соавт., где было показано большее влияние полиморфизма rs1835740 на развитие МА [17].

Таким образом, полиморфизм rs1835740 является несомненным фактором риска развития мигрени, однако для возникновения заболевания и формирования клинической картины необходимы и другие внешние и внутренние, в том числе генетические факторы. Необходимо отметить, что данные по влиянию T-аллели rs1835740 на риск кластерной головной боли были воспроизведены на шведской популяции [208].

SNAP25 (ассоциированный с синапсосомами белок 25), основная мишень онаботулотоксина А, – мембранный белок, осуществляющий стыковку синаптической везикулы с пресинаптической мембраной нейрона и их слияние с последующим высвобождением нейромедиатора (в первую очередь глутамата, ацетилхолина, CGRP). Играет ключевую роль в модуляции гомеостаза с помощью негативной регуляции потенциал-управляемых кальциевых каналов. Ген *SNAP25* локализован на хромосоме 20p12.2. *SNAP25* дифференциально экспрессируется в головном мозге, прежде всего, присутствует в коре головного мозга, гиппокампе, передних ядрах таламуса, черной субстанции и гранулированных клетках мозжечка. Действие онаботулотоксина А на белок SNAP25 приводит к существенному снижению выброса глутамата и CGRP в синаптическую щель. В нашем исследовании не обнаружено полиморфизмов гена *SNAP25*.

Недавно были опубликованы данные, демонстрирующие, что у пациентов с ЭМ или ХМ повышены концентрации дофамина в плазме крови [60], что может

быть связано с более низкой активностью гена *DBH*. Дофаминергическая система играет важнейшее значение в инициации приступа мигрени, а также симптомообразовании [13]. Первое исследование взаимосвязи мигрени и системы дофамина было опубликовано в 1997 году и выявило полиморфизм гена *DRD2* (дофаминового рецептора *D2*), который, как было установлено, значительно чаще встречается у пациентов, страдающих МА [197]. Последующие работы расширили сферу поиска потенциальных целей исследований. Были изучены все пять типов рецепторов, и следующая серия экспериментов не смогла подтвердить изменения в гене *D2DR*; противоречивые данные были получены при исследовании гена рецептора *D4*. Исследование, проведенное Todt U. С соавт. в 2009 году, продемонстрировало, что полиморфизм гена, кодирующего транспортер дофамина *SLC6A3*, был ассоциирован с МА [251]. Этот транспортер отвечает за обратный захват дофамина из синаптической щели, действуя в качестве ключевого регулятора дофаминергической активности. Большинство завершенных генетических исследований подтвердили роль полиморфизма гена, кодирующего фермент дофамин-бета-гидроксилазу (*DBH*), который стимулирует превращение дофамина в норадреналин [79, 95, 97, 155].

Предыдущие исследования показали связь между полиморфизмом гена *DBH* и мигренью [25, 27, 79, 80, 151]. Несколько однонуклеотидных полиморфизмов, обнаруженных в гене *DBH*, достоверно чаще встречались у пациентов с мигренью, а полиморфизм *rs1611115* (часто называемый «-1021C / T» в литературных источниках), который расположен в области промотора, является наиболее значимым из них. Замена C на T изменяет транскрипционную активность гена и снижает уровни дофамин-бета-гидроксилазы в плазме. T-аллельные гомозиготы имеют самую низкую активность дофамин-бета-гидроксилазы в плазме в плазме [33, 137, 148, 269, 270]. В нашем исследовании впервые показана значимая связь между 979T> C полиморфизмом в промоторной области гена *DBH* и некоторыми клиническими характеристиками мигрени. Аллель T имеет отрицательное влияние на транскрипционную активность гена *DBH*, таким образом уменьшая количество дофамин-бета-гидроксилазы.

МА связана с еще одним полиморфизмом в гене DBH (rs2097629) [56]. Большой шанс возникновения аллодинии у носителей аллели Т имеет важное значение. Как обсуждалось выше, у пациентов с мигренью аллодиния является маркером центральной сенситизации [183]. Носительство аллели Т повышает уровень центральной сенситизации, возможно, в результате менее интенсивного торможения, оказываемое дофаминергическими путями на тригеминоцervикальный комплекс. Продромальные симптомы мигрени в значительной степени связаны или, по крайней мере, соответствуют симптомам активации дофаминовых рецепторов. В нашем исследовании получена значимая связь продромальной и постдромальной фазами приступа мигрени и носительством аллели Т. Один из механизмов может быть связан с уменьшением количества фермента дофамин-бета-гидроксилазы, что приводит к увеличению концентрации дофамина, приводящему к появлению симптомов продромального периода. В ряде исследований показано, что некоторые полиморфизмы гена *DBH* ассоциированы с зависимостью от кокаина и опиатов [84, 161, 269]. Связь между носительством аллели Т и количеством препаратов, принимаемых для купирования приступа мигрени, которая была выявлена в данном исследовании, свидетельствует о значимости предрасположенности к аддиктивному поведению в формировании ЛИГБ.

Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) – нейротрофин, широко распространённый в центральной нервной системе (ЦНС). Основной функцией BDNF в ЦНС является обеспечение нейрональной пластичности и поведенческой активности, а также выживаемости нейронов в условиях ишемии. BDNF регулирует рост аксонов и дифференцировку нервных клеток, формирование синапсов, а также активность дофаминергических, серотонинергических, ГАМК-ергических и холинергических нейронов. Кроме того, BDNF участвует в поддержании таких когнитивных процессов, как обучение и память, модулирует активирующие и ингибирующие синапсы путём воздействия на натриевые каналы и, таким образом, регулирует нейрональную возбудимость.

Ген *BDNF* человека локализован в области 11p14.1. Он имеет 9 промоторов и 11 экзонов. Кодирующая функциональную часть белка последовательность располагается в последнем экзоне. Промоторы обеспечивают синтез 9 ткане- и время-специфичных транскриптов, кодирующих в том числе и разные лидирующие последовательности пре-пробелка *BDNF* [201, 231]. Ген экспрессируется в ноцицептивных сенсорных нейронах, модулирующих метаботропные и ионотропные глутаматные рецепторы. Мишенью действия *BDNF* являются тирозин-киназные рецепторы (*TrkB*), активация которых запускает каскады реакций, обеспечивающие биологические эффекты *BDNF*:

- 1) активация протеинкиназ, обеспечивающих выживаемость нейронов;
- 2) активация RAS-зависимого сигнального пути, который поддерживает рост и дифференцировку нервных клеток;
- 3) активация фосфолипазы C, которая стимулирует экспрессию цитокинов и транскрипционных факторов *Egr/Krox*.

Наиболее изученной является роль *BDNF* в развитии эмоционально-аффективных расстройств. Так, депрессивный эпизод сопровождается изменением уровня *BDNF* и активности *TrkB*-рецепторов в ключевых структурах «нейрональных кругов депрессии»: его понижением в префронтальной коре и гиппокампе и повышением в прилежащем ядре, миндалине, вентральной области покрышки. Активность *TrkB* рецепторов повышается в префронтальной коре и гиппокампе, но в прилежащем ядре никаких её изменений не обнаруживается. В противоположность этому, повышение уровня *BDNF* и повышенная активность *TrkB* в прилежащем ядре зарегистрированы у пациентов с аддиктивными расстройствами [23]. У пациентов с депрессией отмечается снижение уровня *BDNF* в сыворотке крови, что коррелирует со степенью тяжести депрессии [130]. Более того, успешное лечение с помощью антидепрессантов сопровождается понижением уровня *BDNF* [198].

В гене BDNF найдено шесть однонуклеотидных замен, коррелирующих с депрессией [156]. Одна из наиболее изученных – G/A транзиция в позиции 196 экзона 8 (rs6265), проявляющаяся в замене валина на метионин в 66 кодоне (5'-регион проBDNF) 220]. Сама по себе, замена не изменяет функции белка, но влияет на секрецию BDNF, снижая последнюю. Это сопровождается изменениям внутриклеточного транспорта и упаковки про-BDNF. Предположительно, указанные изменения могут быть биомаркером резистентной депрессии, однако в мета-анализе такая корреляция была показана только для азиатской популяции [279].

Предполагается, что BDNF может быть ключевым веществом, обеспечивающим передачу сигнала от глиальных клеток к нейронам. С одной стороны, BDNF активирует нейроны I пластинки заднего рога спинного мозга, участвующие в проведении боли [252]. С другой, генотип GG замены rs6265 понижает активность нейротрофического фактора мозга. Отсутствие габитуации в ответ на повторяющиеся болевые стимулы было обнаружено у здоровых лиц с GG-генотипом. Возможно, это связано с нарушениями в BDNF-опосредованных механизмах синаптической памяти и пластичности или прямым нейротрансмиттерным эффектом нейротрофина [99].

Интерес представляет изучение роли мозгового нейротрофического фактора в развитии первичных форм головных болей. Данные об изменении уровня BDNF в сыворотке крови больных противоречивы. Так, при МА и без, а также кластерной головной боли отмечается снижение уровня BDNF в сыворотке крови [37]. В другом исследовании показано статистически значимое увеличение уровня BDNF в плазме во время приступа мигрени по сравнению с межприступным периодом, пациентами с ГБН и здоровыми [82].

В исследовании Sarchielli P. с соавт. [225] получено, что при хронической мигрени, как и при других хронических болевых синдромах (фибромиалгия), отмечается повышение уровня мозгового нейротрофического фактора в

цереброспинальной жидкости. В одном из исследований показано понижение уровня BDNF в плазме крови у пациентов с ХМ [168].

Взаимосвязь первичных головных болей и BDNF неслучайна: в работе Buldyrev I. с соавт. была показана коэкспрессия мозгового нейротрофического фактора и кальцитонин ген-родственного пептида (CGRP), основного медиатора боли при мигрени, в тригеминальном ганглии [44]. Существует ли патогенетическая взаимосвязь между полиморфизмом гена BDNF и развитием мигрени? В исследовании Marziniak M. с соавт. не было показано различий представленности аллельных вариантов rs6265 у пациентов с мигренью и здоровых лиц и значимой связи полиморфизма на клиническое течение мигрени [169]. Однако, в работе Lemos C. с соавт. [154] по изучению изменений в генах BDNF (rs7124442, rs6265, rs11030107, rs2049046) и CGRP (rs1553005) получены противоположные результаты. У пациентов с мигренью была отмечена достоверно большая представленность носительства G-аллели rs6265 и генотипа AT rs2049046 по сравнению со здоровыми. Более того, была обнаружена взаимосвязь TT-генотипа rs2049046 гена BDNF, и носительства C-аллели rs1553005 гена CGRP, что свидетельствует об их совместном наследовании (гены локализованы рядом: сегменты 11p14.1 и 11p15.2, BDNF и CGRP, соответственно). Sutherland H.G. с соавт. подтвердили, что функциональный полиморфизм гена BDNF rs6265 (Val66Met) не ассоциирован с мигренью, в то время как rs2049046, располагающийся на 5'-конце одного из транскриптов BDNF, может быть связан с заболеванием [241]. Полиморфизм гена BDNF может лежать в основе коморбидности мигрени и эмоционально-аффективных расстройств, в первую очередь депрессии, которая была доказана в крупных эпидемиологических исследованиях [42]. Предполагается, что при чередовании стрессовых событий происходит снижение уровня мозгового нейротрофического фактора в ответ на повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [72]. Проведённое нами исследование показало, что наиболее изученная замена rs6265 гена *BDNF* не ассоциирована с мигренью и её

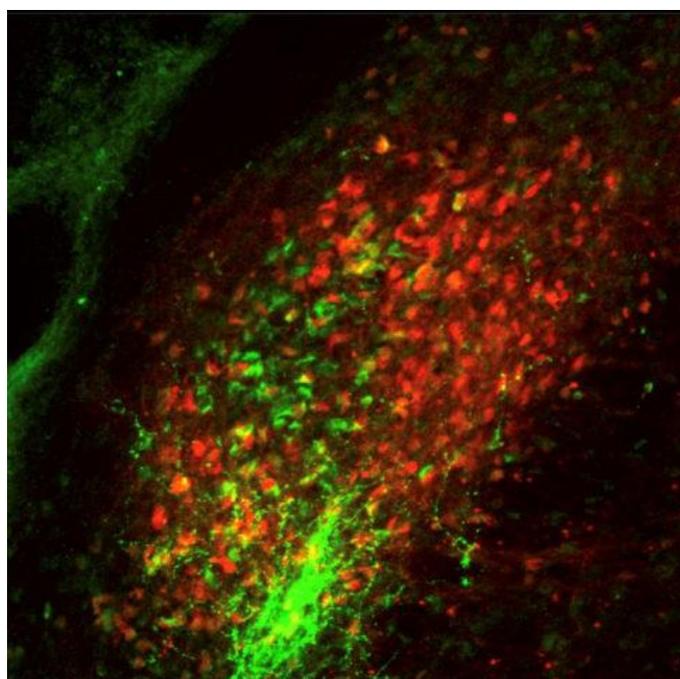
клиническими характеристиками. В исследовании Marziniak M. с соавт. также не было найдено значимой ассоциации данной замены с мигренью [169].

Холецистокининовая система незаслуженно обделена интересом исследователей. Холецистокининовая система представлена в желудочно-кишечном тракте и ЦНС. В ЦНС холецистокинин модулирует многие системы, включая дофаминовую, ГАМК-ергическую, серотониновую и опиатергическую [30, 31]. Пептид холецистокинин состоит из последовательности из 33 аминокислот, но встречается несколько видов его активных молекул. Наиболее распространен в ЦНС октапептид ССК-8S, но встречаются формы ССК-5 и ССК-6. Существует два типа холецистокининовых рецепторов: ССК-рецептор тип А в основном представлен в желудочно-кишечном тракте. ССК-рецептор тип В – в ЦНС [6, 7, 178, 209]. Было показано, что высокий уровень холецистокинина вызывает тревогу как у животных, так и у людей [237]. Введение ССК-4 провоцирует развитие панической атаки у здоровых испытуемых [40]. Кроме этого холецистокинин обладает альгогенным действием [209]. Полиморфизмы генов холецистокинина *ССК* и рецепторов *ССКАR* и *ССКВR* к нему были обнаружены у пациентов с паническими атаками [131, 135]. Дефицит холецистокининовой системы предполагается в качестве одного из механизмов когнитивной дисфункции [31]. В нашем исследовании впервые показана ассоциация развития мигрени и носительства Т-аллели rs1805000 гена *ССКВR*, кодирующего холецистокининовые рецепторы типа В.

Важно отметить, что гены *ССКВR* и *DRD4* (кодирует дофаминовые рецепторы 4 типа) находятся близко друг от друга в области хромосомы 11p15.4-p15.5 [94]. Холецистокинин является нейромедиатором в нейрональном круге, объединяющем парабрахиальное ядро моста мозга и вентромедиальный гипоталамус и регулирующим уровень глюкозы крови [92]. Парабрахиальное ядро содержит холецистокининовые нейроны, а в гипоталамусе находятся холецистокининовые рецепторы типа В. Второй тип нейронов, представленных в парабрахиальном ядре – это CGRP-содержащие нейроны и PACAP-содержащие

нейроны [192]. В эксперименте показано, что при активации совместно с холецистокининовыми нейронами CGRP-содержащие нейроны и PACAP-содержащие нейроны подавляют аппетит (Рисунок 11.1) [45]. Можно предположить, что генетически обусловленная дисфункция холецистокининовых рецепторов нарушает функцию данного нейронального круга и обуславливает изменение пищевого поведения в период продромы и анорексию во время приступа мигрени.

Рисунок 11.1. Колокализация холецистокининовых и CGRP нейронов в парабрахмальном ядре (CGRP – зеленым, холецистокинин – красным)



Нами не получено влияния изученных полиморфизмов генов, кодирующих холецистокинин и его рецепторы на симптомообразование мигрени, а также на представленность коморбидных нарушений.

Еще одним геном, изучавшимся в работе, был ген катехол-О-аминотрансферазы, *COMT*. В исследовании HUNT [110], проведенном в Норвегии, была показана ассоциация Val158Met с развитием мигрени. В последующем метаанализе было показано, что полиморфизм rs4680 (Val158Met) гена *COMT* не увеличивает риск мигрени, однако анализ включил в основном азиатские популяции [155].

Похожие результаты получены при изучении данного полиморфизма у пациентов с психическими заболеваниями. Результаты во многом зависели от популяции исследования: в европейской популяции Val158Met был ассоциирован с синдромом гиперактивности и дефицита внимания, а также с паническим расстройством, тогда как в азиатской популяции полиморфизм ассоциирован с биполярным расстройством и злоупотреблением психоактивными веществами [248]. Несмотря на статистически значимые полученные результаты в данном исследовании полиморфизм может быть рекомендован как биомаркер лишь для этнических субпопуляций пациентов.

В проведенном нами исследовании интенсивность боли среди носителей А-аллели Val158Met интенсивность боли была выше, чем без носительства данной аллели. Схожие результаты были получены Fernández-de-Las-Peñas С. с соавт. [81] в популяции пациентов с ХГБН. У носителей полиморфизма Val158Met отмечалось снижение болевых порогов, а также чаще была коморбидная депрессия. Тот же паттерн нарушений отмечался у пациентов с фибромиалгией [123]. Интерес представляет работа Forsberg J.T. с соавт [83], где показано, что у носителей rs4680 Val158Met выше уровень как плацебо-аналгезии, так и страха боли и болевого поведения.

Фолатный цикл – каскад химических реакций, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные фолиевой кислоты. Основным результатом фолатного цикла является синтез метионина из гомоцистеина. Это достигается в процессе превращения фолатов: восстановления 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, несущего метильную группу, которая необходима для превращения гомоцистеина в метионин. Восстановление фолатов происходит при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Метильная группа в свою очередь переносится на витамин В12, который затем передает ее гомоцистеину, образуя метионин с помощью фермента метионин-синтазы (MTR). Для поддержания активности фермента необходимо восстановительное метилирование с помощью

фермента метионин-синтаза-редуктазы (MTRR). Нарушение функции фолатного цикла приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием, что обуславливает повышенный риск развития ряда патологических процессов. В работе получены замены в следующих генах, влияющие на функции кодирующих их ферменты:

1. *MTHFR*, 1p36.3 (rs1801131, A>C, Glu>Ala и rs1801133, G>A, Ala222Val). Ген кодирует фермент 5,10- метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), который переводит фолиевую кислоту в активную форму 5-метилтетрагидрофолат [47]. Ген представлен несколькими аллельными вариантами, вызывающими недостаток, кодируемого фермента. Наиболее значимыми являются замены C677T в экзоне 4 и A1298C в экзоне 9. Транзиция A1298C приводит к замене глутаминовой кислоты на аланин в регуляторном домене фермента [57, 87]. В ходе нашей работы была найдена статистически значимая ассоциация аллели C замены rs1801131 в гене *MTHFR* с мигренью. Обсуждается, влияние полиморфизма *MTHFR* на развитие эндотелиальной дисфункции, а также на нейрональную возбудимость [149].

2. *MTHFD1*, 14q23 (rs2236225, G>A, Arg>Gln). Ген кодирует трифункциональный фермент 5,10-метилентетрагидрофолатдегидрогеназу /5,10-метенилтетрагидрофолат-циклогидролазу/ 10-формилтетрагидрофолатсинтетазу (MTHFD1), который катализирует превращение тетрагидрофолата в соответствующие производные 10-формила, 5,10-метенила и 5,10-метилена. 10-формилтетрагидрофолат (10-формил-ТНФ) и 5,10-метилентетрагидрофолат (5,10-метилен-ТНФ) являются кофакторами для синтеза пурина и пиримидина de novo [119, 144]. Замена G на A, приводит к замене аргинина на глицин у кодона 653, находящегося в домене 10-формил-ТНФ-синтетазы [117]. Полиморфизм гена *MTHFD1* повышает риск развития мигрени и в других популяциях, наше исследование воспроизвело эти данные [189].

3. *SHMT1*, 17p11.2 (rs1979277, G>A, Leu>Phe). Ген кодирует фермент серилгидроксиметилтрансферазу (*SHMT1*). Эта мутация не влияет на каталитическую активность, но она нарушает ядерный перенос *SHMT1* и последующий синтез тимидилата и приводит к накоплению измененного белка *SHMT1* в цитоплазме, где он может ингибировать реакции метилирования клеток путем секвестрации 5-метил-ТГФ [17, 114, 266]. В нашем исследовании было обнаружено, что аллель G замены rs1979277 в гене *SHMT1* имеет рецессивный тип наследования и может быть ассоциирован с мигренью, однако результаты пермутационного теста показывают отсутствие значимой ассоциации.

4. *MTRR*, 5p15.3-p15.2 (rs1801394, A>G, Ile>Met). Ген кодирует фермент 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин метилтрансферазредуктаза, участвующий в превращении гомоцистеина в метионин [146]. Для этого гена известен полиморфизм A66G. Замена A на G приводит к замене изолейцина на метионин, что приводит к снижению почти в 4 раза активности фермента *MTRR*. Этот полиморфизм распространен в европейской популяции: частота аллели G в гетерозиготе составляет от 45 до 50%, а в гомозиготе 25% [114]. В нашем исследовании не было найдено ассоциации данного гена с мигренью.

5. *TYMS*, 18p11.326 повторы. Ген содержит повтор в промоторной области и кодирует фермент тимидилатсинтазу (*TYMS*). Функциональные варианты *TYMS* могут влиять на уровни 5,10-метилентГНФ, который доступен для воздействия фермента *MTHFR*, тем самым влиять на активность 5-метилТНФ и на содержание гомоцистеина в крови [253]. В нашем исследовании не было найдено ассоциации данного гена с мигренью.

В нашем исследовании впервые получены и протективные сочетания аллелей, в которые входит генотип AA замены rs1801131 в гене *MTHFR* и генотип CC замены rs2236225 в гене *MTHFD1*. Протективный вклад вносит и аллель R3 гена *TYMS* в сочетании с генотипом AA замены rs1801131 в гене *MTHFR*. Тем не менее, количество протективных комплексных генотипов невелико, что свидетельствует в пользу предположения о том, что изменения в функции

фолатного цикла наиболее вероятно могут негативно сказаться на риске развития мигрени.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют в пользу того, что нарушение обмена фолатов играют важную роль в патогенезе мигрени. В ретроспективном исследовании, включавшем 427 детей было показано, что носители у носителей генотипа Т/Т *MTHFR* С677Т повышается риск развития мигрени с аурой. При этом у пациентов, страдающих мигренью с аурой, выявляются более высокие уровни гомоцистеина [орсини]. Сходная зависимость была выявлена в подгруппе пациентов с депрессией, у которых аллель Т/Т *MTHFR* С677Т был ассоциирован с ростом риска развития МА (ОШ 1.31, 95% ДИ 1.01-1.70, $p = 0.039$) [221].

Сочетание связанных с мигренью замен в генах *MTHFR* и *MTHFD1*, составляющее значимо ассоциированный паттерн, приводит к снижению синтеза как 5-метилтетрагидрофолата так и его предшественника - 5,10-метилентетрагидрофолата. Нехватка 5-метилтетрагидрофолата блокирует реакцию синтеза тетрагидрофолата, одним из субстратов в которой является гомоцистеин. Накопление последнего приводит к спектру патологических изменений. Гипергомоцистеинемия, по-видимому, основной патофизиологический механизм, обуславливающий ассоциацию полиморфизмов генов фолатного цикла и мигрени. Так, у пациентов с МА было показано увеличение уровня гомоцистеина в цереброспинальной жидкости [124]. Повышение уровня гомоцистеина может приводить к повреждению эндотелия, нарушению регуляции тонуса сосудистой стенки, активации тромбоцитов, а также оказывает прямой повреждающий эффект на клетки [206]. Кроме этого, через активацию NDMA рецепторов гомоцистеин увеличивает нейрональную возбудимость [146]. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс могут быть ключевыми звеньями в инициации и продлении приступа мигрени, ассоциированной с гипергомоцистеинемией (Рисунок 11.2).

Рисунок 11.2. Возможная схема патогенеза мигрени при гипергомоцистеинемии. По Shaik M., с соавт [230].



С практической точки зрения представляет интерес медикаментозного воздействия на систему фолатного цикла при мигрени. Включение в схему терапии витаминов, понижающих уровень гомоцистеина (фолиевая кислота в дозе 2 мг, витамины В6 и В12), в ранних работах улучшало течение мигрени [149]. Однако в проведенном в дальнейшем этим же научным коллективом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 300 женщин с мигренью, положительное влияние фолиевой кислоты в дозе 1 мг в сутки совместно с витаминами В6 и В12 на течение мигрени показано не было [174].

Следует отметить, что несмотря на явную роль гипергомоцистеинемии в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, снижение его уровня, вероятно, не транслируется в улучшение клинических исходов. Так согласно кохрейновскому метаанализу, обобщившему более 71 тысяч наблюдений в рамках РКИ, применение снижающих гомоцистеин витаминов не приводило к снижению риска

развития острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и внезапной смерти. При этом, возможно, интервенции, нацеленные на снижение уровня гомоцистеина, могут привести к небольшому снижению риска развития инсульта [167].

Полученные нами данные об ассоциированных с мигренью комплексных генотипах указывают на значимую роль в патогенезе заболевания двух основных молекулярных систем:

- 1) холецистокининергической системы, регулирующей выброс и обратный захват дофамина,
- 2) фолатного цикла, в ходе работы которого гомоцистеин превращается в метионин.

В первом случае нами исследованы гены, кодирующие холецистокинин (*ССК*) и его рецепторы (*ССКАР* и *ССКВР*). При этом в составе комплексных генотипов выявляются только полиморфные варианты генов рецепторов холецистокинина. Эти результаты получены впервые, данных об участии генов холецистокининергической системы в развитии мигрени в литературе не представлено. Между тем, мы можем предположить, что нарушение работы холецистокининергической системы приводит к дисбалансу выброса/обратного захвата дофамина, а увеличение содержания дофамина может быть причиной инициации приступа [93, 138, 141].

Во второй группе генов были проанализированы все гены, кодирующие ферменты фолатного цикла. Четыре из 5 генов входят в значимо ассоциированные маркёры заболевания: *MTHFD1*, *MTHFR*, *MTRR* и *MTR*. Это свидетельствует о несомненной роли полиморфизма генов фолатного цикла, приводящего к нарушению его функционирования, в патогенезе мигрени.

Помимо ассоциированных с мигренью комплексных генотипов выявлено 4 протективных комплексных генотипа. В их составе всегда присутствует аллель

MAOA_VNT:380, который включает в себя 4 повтора VNT в промоторной области гена MAOA. Наличие 4х повторов VNT приводит к наиболее эффективной экспрессии данного гена и увеличению количества фермента (18212819). Фермент MAOA обеспечивает один из путей деградации дофамина. Увеличение количества фермента MAOA приводит к снижению дофамина, что обеспечивает защиту от приступа мигрени.

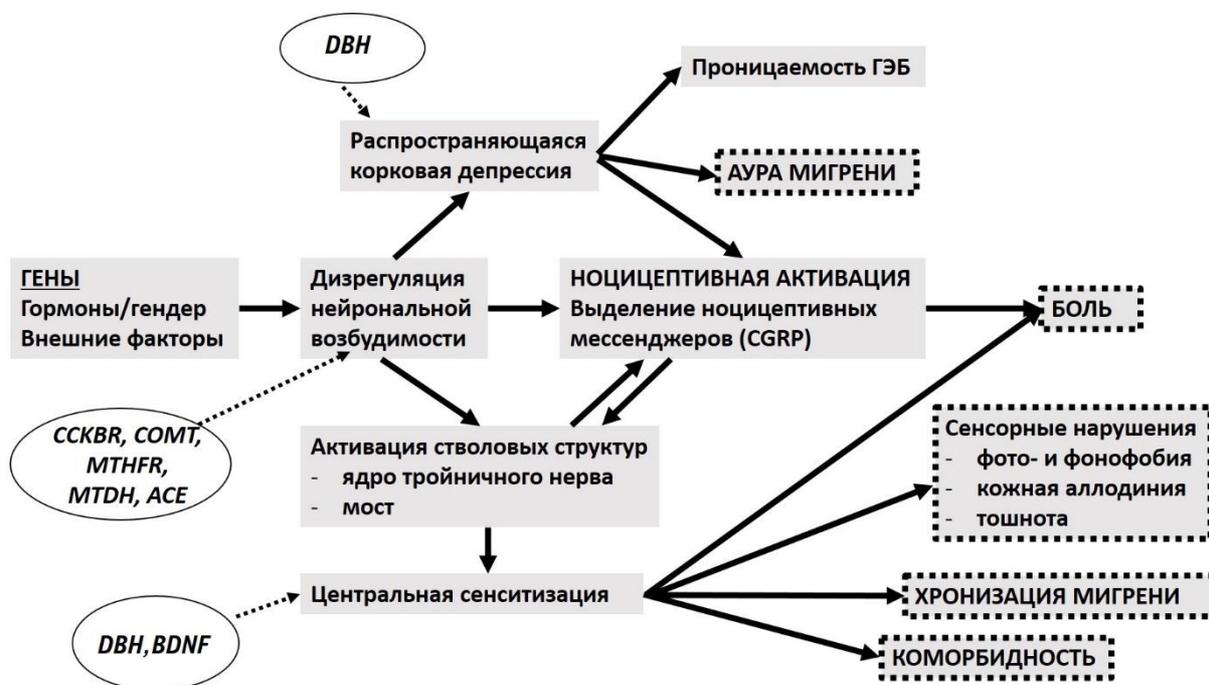
Таким образом, выявленные нами комплексные генотипы свидетельствуют в пользу дофаминовой теории инициации приступа мигрени и значимой роли гомоцистеина в развитии головной боли при мигрени.

Заключение

Клиническая часть работы позволила показать значительную гетерогенность и вариабельность течения мигрени. Клинико-биологическое исследование полиморфизмов генов-кандидатов в российской популяции воспроизвело данные,

полученные в других странах. Кроме этого, сопоставление полученных полиморфизмов с симптомами мигрени позволяет четко определить патогенетические механизмы формирования симптомов мигрени (Рисунок 12.1).

Рисунок 12.1. Роль изученных полиморфизмов в патогенезе и симптомообразовании мигрени



Так, полиморфизмы генов *COMT*, *MTHFR*, *MTDH*, *ACE* влияют на развитие нейрональной возбудимости, по-видимому, через активацию дофаминергических путей, либо через накопление гомоцистеина, либо через активацию транспорта глутамата. Глутаматергическая система в свою очередь является основным регулятором нейропластичности. Активация NMDA-рецепторов подавляет экспрессию BDNF и снижает способность к нейропластичности. Механизм нейропластичности – основной механизм адаптации при стрессе. В результате каскада генетически детерминированного повышения уровня глутамата и дефицита BDNF в условиях стресса происходит уменьшением способности к формированию нейрональных связей и снижению нейропластичности [70]. Клинически это проявляется развитием коморбидной мигрени депрессии.

Дофамин-бета-гидроксилаза — фермент, катализирующий реакцию синтеза норадреналина из дофамина, является связующим звеном двух важнейших частей

катехоламиновой системы организма — дофаминергической и норадренергической. Дефицит фермента, связанный с полиморфизмом, приводит к недостаточному образованию норадреналина в ЦНС. Норадренергические нейроны ингибируют проведение болевых импульсов на уровне ствола мозга. Препараты, ингибирующие обратный захват норадреналина (венлафаксин, дулоксетин, амитриптилин) являются препаратами выбора для лечения центральной боли. В нашей работе получено, что полиморфизм гена *DBH* ассоциирован с такими симптомами, как кожная аллодиния и рвота, что является клиническими коррелятами дефицита нисходящих норадренергических антиноцицептивных путей.

Интересен факт ассоциации ауры мигрени с полиморфизм гена *DBH*. В эксперименте с животными было показано, что продолжительная дизрегуляция активности норадренергических нейронов голубоватого пятна повышает риск развития распространяющейся корковой депрессии, клиническим коррелятом которой является аура мигрени [258].

Мы позволили себе предположить, с чем связана толерантность к терапии у пациентов с полиморфизмами *CCKBR_rs1805000:T*; *eNOS3_rs2070744:T*; *MAOA_VNT:350*; *MTDH_rs1835740:C*; *CCKBR_rs1805000:T*; *MAOA_VNT:350*. Патогенез рефрактерной мигрени на сегодняшний день не изучен. Во многом это связано с отсутствием единых критериев рефрактерной мигрени. В нашем исследовании мы считали рефрактерными пациентов, не отвечающих как на терапию приступа (триптаны, препараты эрготамина и комбинированные анальгетики), так и на профилактику (бета-блокаторы (метопролол и пропранолол), блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан), антиконвульсанты (топирамат, вальпроевая кислота), антидепрессанты (амитриптилин и венлафаксин), онаботулотоксин А). Все перечисленные препараты имеют разные механизмы действия, поэтому сложно связать отсутствие эффекта с нарушением структуры или функции какого-либо одного рецептора, лиганда или фермента. Холецистокининовая система в ЦНС модулирует многие системы, включая дофаминовую, ГАМК-ергическую,

серотониновую и опиоидную. Необходимо отметить, что холецистокинин на уровне парабрахиального ядра активирует CGRP – содержащие нейроны через CCKBR-рецепторы. В норме этот механизм формирует чувство насыщения пищей. При мигрени он обуславливает такие симптомы, как тошнота и анорексия [45]. Активация выделения CGRP может быть одним из механизмов мигрени, устойчивой к терапии (рефрактерной). Это не противоречит факту, что анти-CGRP терапия высоко эффективна при рефрактерной к стандартной терапии мигрени.

Таким образом, проведенный детальный клинико-психологические и генетический анализ позволил выявить роль комплексных полиморфных вариантов ряда генов-кандидатов в патогенезе, симптомообразовании и клиническом течении мигрени.

ВЫВОДЫ

1. Анализ особенностей клинической симптоматики и генетических полиморфизмов у пациентов с мигренью позволил выявить и описать шесть

различных типов течения мигрени: персистирование эпизодической мигрени, ремиссия мигрени, хронизация эпизодической мигрени, регресс хронической мигрени в эпизодическую; персистирование хронической мигрени; ремитирующая хроническая мигрень;

2. Наличие депрессивной симптоматики в клинической картине больных с мигренью является значимым патогенетическим фактором, влияющим на развитие хронических форм мигрени;

3. Полиморфизмы генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE* rs4646994) и NO-синтазы (*eNOS* (rs2070744)), связанные с регуляцией тонуса кровеносных сосудов, увеличивают риск развития мигрени;

4. Выявленные мутации в генах, участвующих в регуляции функций ЦНС - метадагерина (*MTDH* rs1835740), дофамин-бета-гидроксилазы (*DBH* rs1611115), мозгового нейротрофического фактора (*BDNF* rs2049046), рецептора холецистокинина В (*CCKBR* rs1805000), ферментов фолатного цикла (*MTHFR* rs1801131 и *MTHFD1* rs2236225), ассоциированы с высоким риском возникновения мигрени, снижая адаптивные нейропластические реакции в ЦНС;

5. Наличие сочетанных изменений в генах (*CCKBR*_rs1805002:G (рецептор холецистокинина В) и *COMT*_rs4680:G (катехол-О-метилтрансфераза) могут рассматриваться в качестве биомаркеров, отражающих высокий риск развития мигрени;

6. Одновременное наличие мутаций в генах (*DBH*_rs6271:C (дофамин-бета-гидроксилаза) и *MAOA_VNT*:380 (моноаминоксидаза А) свидетельствует о высокой устойчивости к триггерам мигрени и снижает риск клинической манифестации мигрени;

7. Сочетание полиморфных вариантов генов (*CCKBR*_rs1805000:T (рецептор холецистокинина В) + *eNOS3*_rs2070744:T (NO-оксидаза 3) + *MAOA_VNT*:350 (моноаминоксидаза А) и *MTDH*_rs1835740:C (метадагерин) + *CCKBR*_rs1805000:T (рецептор холецистокинина В) + *MAOA_VNT*:350 (моноаминоксидаза А) является патогенетической основой отсутствия ответа на стандартную терапию мигрени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелин А.В. Современные анальгетики. Стремимся к эффективности и безопасности. *Consilium medicum*, 2015.-N 2.-С.34-35.

2. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли. 1976. 192с
3. Климов Е.А., Наумова Е.А., Кокаева З.Г. и др. Генетика и системная биология мигрени: что мы знаем сегодня? Тезисы докладов VII съезда ВОГиС, Санкт-Петербург, 2018.
4. Климов Е.А., Малахова А.В., Коробейникова Л.А., и др. Ассоциации полиморфных вариантов генов холецистокининергической системы с паническим расстройством. Медицинский совет, 2018, №12, стр 190-194.
5. Кондратьева Н.С., Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., и др. Анализ полиморфных вариантов генов ACE, BDNF, CCK, CCK1R, CCK2R, CGRP, DBH, MTDH, MTHFR, MTR, NOS1, NOS2, NOS3 с мигренью. Сборник тезисов 19-я Международная Пущинская школа-конференция молодых учёных "Биология-наука XXI века" (20-24.04.15), 2015, 240с.
6. Кондратьева Н.С. Характеристика молекулярно-генетических маркеров патогенеза мигрени. Диссертационная работа, на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика. 2017. 173 с.
7. Кондратьева Н.С., Анучина Ф.Ф., Кокаева З.Г, с соавт. Генетика мигрени. Медицинская генетика. 2016. Том 15, № 1, с 45-54ю
8. Кукушкин М.Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению. Consilium Medicum, - 2017. - №19, с 110-117.
9. Кукушкин М.Л., Игонькина С.И. Значение ГАМК в патогенезе болевых синдромов //Патологическая физиология и эксперим. терапия, 2014, №1, с.68-78
10. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2008 г. N «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов». <https://minzdrav.gov.ru/documents/7755-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-175n-ot-16-aprelya-2008-g>
11. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., Гурко Н.С. Значение корково-подкорковых структур мозга в восприятии острой и хронической боли //Патологическая физиология и эксперим. терапия, 2014, №4, с.96-110

- 12.Рубанович А.В., Хромов-Борисов Н.Н. Оценки генетических рисков при совместном действии генов: критический обзор. Генетика, 2016, том 52, № 7, с. 865–878.
- 13.Соколов А.Ю., Попова Н.С., Поваренков А.С., Амелин А.В. Роль дофамина в механизмах формирования первичных головных болей. Нейрохимия, 2018.-N 4.-С.323-337.
- 14.Стандарт первичной медико-санитарной помощи при депрессиях легкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета). Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 февраля 2013 г.
- 15.All-Party Parliamentary Group on Primary Headache Disorders. Headache Disorders – not respected, not resourced. 2010.
- 16.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.
- 17.Anderson D. D., Stover P. J. SHMT1 and SHMT2 are functionally redundant in nuclear de novo thymidylate biosynthesis. PloS one. 2009; 4: 1-9.
- 18.Anttila V, Stefansson H, Kallela M, et al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. Nat Genet, 2010; 42(10): 869-873.
- 19.Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. Nat Genet 2013; 45:912–917.
- 20.Ashina S, Serrano D, Lipton RB, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. Headache Pain. 2012. 13:615–624.
- 21.Aurora S.K., Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine.// Cephalalgia. – 2007. - v.27. – p.1442-1453.
- 22.Aurora SK, Barrodale PM, Vermaas AR, Rudra CB. Topiramate modulates excitability of the occipital cortex when measured by transcranial magnetic stimulation. Cephalalgia, 2010;30(6):648-54.

23. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*, 2012. 64(2): p. 238-58. hg.2008.272
24. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32(5):373-81.
25. Barbanti P., Guadagni F, De Marchis ML, et al. Dopamine-beta-hydroxylase 19-bp insertion/deletion polymorphism affects medication overuse in patients with chronic migraine. *Neurol Sci*. 2019;40(8):1717-1724.
26. Barbanti P, Aurilia C, Dall'Armi V, et al. The phenotype of migraine with unilateral cranial autonomic symptoms documents increased peripheral and central trigeminal sensitization. A case series of 757 patients. *Cephalalgia*. 2016;36(14):1334-1340.
27. Barbanti P, Brighina F, Egeo G, et al. Migraine as a Cortical Brain Disorder. *Headache*, 2020;60(9):2103-2114
28. Barros J, Ruano L, Domingos J, et al. The prevalence of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia and spinocerebellar ataxia type 6 in Portugal. *Headache*, 2014, 54(5):911–915.
29. Beck A, Steer R. Beck depression inventory: Manual. USA: Harcourt, Brace, Jovanovich. 1987.
30. Beinfeld MC. An introduction to neuronal cholecystokinin. *Peptides*. 2001;22(8):1197-200.
31. Beinfeld MC, Connolly K. Activation of CB1 cannabinoid receptors in rat hippocampal slices inhibits potassium-evoked cholecystokinin release, a possible mechanism contributing to the spatial memory defects produced by cannabinoids. *Neurosci Lett*. 2001;301(1):69-71.
32. Benarroch EE. Glutamate transporters: diversity, function, and involvement in neurologic disease. *Neurology*, 2010, 74(3):259–264.
33. Bhaduri N, Mukhopadhyay K. Correlation of plasma dopamine beta-hydroxylase activity with polymorphisms in DBH gene: a study on Eastern Indian population. *Cellular and molecular neurobiology*, 2008, 28(3): 343-350.

34. Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, Tepper SJ, Sheftell FD. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache*, 2003, 43:336–342
35. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, et al. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123(6):669–676.
36. Bis, J. C. et al. Common variants at 12q14 and 12q24 are associated with hippocampal volume. *Nat. Genet*, 2012, 44, 545–551.
37. Blandini, F., et al., Peripheral levels of BDNF and NGF in primary headaches. *Cephalalgia*, 2006. 26(2): p. 136-42.
38. Børte S, Zwart JA, Skogholt AH, et al. Mitochondrial genome-wide association study of migraine - the HUNT Study. *Cephalalgia*, 2020;40(6):625-634
39. Borroni B., Brambilla C., Liberini P, et al., Functional serotonin 5-HTTLPR polymorphism is a risk factor for migraine with aura, *J. Headache Pain*, 2005, 6 (4), 182–184.
40. Bradwejn J. Neurobiological investigations into the role of cholecystinin in panic disorder. *Psychiatry Neurosci.* 1993; 18(4): 178–188.
41. Brennan KC, Bates EA, Shapiro RE, et al. Casein kinase idelta mutations in familial migraine and advanced sleep phase. *Sci Transl Med*, 2013, 5(183):183ra56, 1–183ra56,11
42. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*, 2003, 60:1308–1312.
43. Breslau, N. and G.C. Davis, Migraine and psychiatric disorders: a prospective epidemiologic study. *Clin Neuropharmacol*, 1992. 15 Suppl 1 Pt A: p. 279A-280A.
44. Buldyrev, I., et al., Calcitonin gene-related peptide enhances release of native brain-derived neurotrophic factor from trigeminal ganglion neurons. *J Neurochem*, 2006. 99(5): p. 1338-50.

45. Campos CA, Bowen AJ, Schwartz MW, et al. Parabrachial CGRP Neurons Control Meal Termination. *Cell Metab.* 2016;23(5):811-20
46. Caproni S, Bianchi E, Cupini LM, et al. Migraine-specific quality of life questionnaire and relapse of medication overuse headache. *BMC Neurol.* 2015;15:85.
47. Cargnin S, Viana M, Sances G., et al. Using a Genetic Risk Score Approach to Predict Headache Response to Triptans in Migraine Without Aura. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(2):288-294
48. Catterall WA. Structure and function of neuronal Ca²⁺ channels and their role in neurotransmitter release. *Cell Calcium*, 1998, 24(5–6):307–323.
49. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 2000 26(1):13–25.
50. Cetinkaya Y., Dasedemir S., Gencer M., et al. DNA repair gene variants in migraine, *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, 2014, 18 (8), 568–573.
51. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. Cadasil. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7):643–653.
52. Chalmer MA, Esserlind AL, Olesen J, Hansen TF. Polygenic risk score: use in migraine research. *J Headache Pain.* 2018;19(1):29.
53. Charan Reddy K . Regulatory noncoding RNAs in cardiovascular disease: shedding light on ‘Dark Matter.’ *J. Cardiovasc. Dis.* 2015 ; 3 : 301 – 7 .
54. 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.
55. Chen FX, Yu YB, Yuan XM., et al. Brain-derived neurotrophic factor enhances the contraction of intestinal muscle strips induced by SP and CGRP in mice. *Regul Pept.* 2012;178(1-3):86-94.
56. Chen H, Ji CX, Zhao LL, et al. Association Between Polymorphisms of DRD2, COMT, DBH, and MAO-A Genes and Migraine Susceptibility: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(47):e2012

57. Chiang E. P., Wang Y. C., Tang F. Y. Folate restriction and methylenetetrahydrofolate reductase 677T polymorphism decreases adMet synthesis via folate-dependent remethylation in human-transformed lymphoblasts. *Leukemia*. 2007; 21: 651.
58. Christensen AF, Le H, Kirchmann M, Olesen J. Genotype-phenotype correlation in migraine without aura focusing on the rs1835740 variant on 8q22.1. *J Headache Pain*. - 2012 ;13(1):21-7.
59. Christensen AF, Esserlind AL, Werge T, et al. The influence of genetic constitution on migraine drug responses. *Cephalalgia*. 2016;36(7):624-39.
60. Corominas R, Ribases M, Camina M, et al. Two-stage case-control association study of dopaminerelated genes and migraine. *BMC medical genetics*, 2009, 10: 95.
61. Creemers EE , Tijssen AJ , Pinto YM . Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res*. 2012 ; 110 : 483 – 95 .
62. D'Andrea G, D'Amico D, Bussone G, et al. The role of tyrosine metabolism in the pathogenesis of chronic migraine. *Cephalalgia*, 2013, 33(11): 932-937.
63. Dasdemir S., Cetinkaya Y., Gencer M, E. et al. Cakmakoglu, Cox-2 gene variants in migraine, *Gene*, 2013, 518 (2), 292–295.
64. de Boer I, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. Advance in genetics of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2013;32(3):413-421
65. 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(2):192–196.
66. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*, 2005, 366(9483):371–377.
67. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol*, 1998, 44(5):731–739

68. Dobler T, Springauf A, Tovornik S, et al. TREK2 two-pore-domain K⁺ channels constitute a significant component of background potassium currents in murine dorsal root ganglion neurones. *J Physiol*, 2007, 585(Pt 3):867–879.
69. Dong W, Jia S., Ye X, et al. Association analysis of TNFRSF1B polymorphism with susceptibility for migraine in the Chinese Han population, *J. Clin. Neuroscience*, 2012, 19 (5), 750–752.
70. Chandley MJ et al. Elevated gene expression of glutamate receptors in noradrenergic neurons from the locus coeruleus in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17(10):1569-78
71. Ducros A, Denier C, Joutel A, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med*, 2001, 345(1):17–24
72. Duman, R.S., G.R. Heninger, and E.J. Nestler, A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1997. 54(7): p. 597-606.
73. Eising E, A Datsun N, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Epigenetic mechanisms in migraine: a promising avenue? *BMC Med* 2013;11:26
74. Erdal N, Herken H, Yilmaz M, et al. The A218C polymorphism of tryptophan hydroxylase gene and migraine, *J. Clin. Neurosci.*, 2007, 14 (3), 249–251.
75. Esserlind AL, Christensen AF, Steinberg S, et al. The association between candidate migraine susceptibility loci and severe migraine phenotype in a clinical sample. *Cephalalgia*. 2016;36(7):615-23.
76. 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):603-9.
77. Evers S., Jensen R, European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache--guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1115-21.
78. Favorov A.V., Gelfand M.S., Gerasimova A.V., et al. A Gibbs sampler for identification of symmetrically structured, spaced DNA motifs with improved estimation of the signal length. *Bioinformatics*, 2005, Volume 21, Issue 10, 2240–2245

79. 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.
80. Fernandez F, Lea RA, Colson NJ, et al. Association between a 19 bp deletion polymorphism at the dopamine beta-hydroxylase (DBH) locus and migraine with aura. *J Neurol Sci*, 2006, 251(1-2): 118-123.
81. Fernández-de-Las-Peñas C, Ambite-Quesada S, Palacios-Ceña M, et al. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) rs4680 Val158Met Polymorphism is Associated With Widespread Pressure Pain Sensitivity and Depression in Women With Chronic, but not Episodic, Tension-Type Headache. *Clin J Pain*. 2019;35(4):345-352.
82. Fischer, M., et al., Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain*, 2012. 13(6): p. 469-75.
83. Forsberg JT, Gjerstad J, Flaten MA, et al. Influence of catechol-O-methyltransferase Val158Met on fear of pain and placebo analgesia. *Pain*. 2018;159(1):168-174
84. Freire MT, Marques FZ, Hutz MH, Bau CH. Polymorphisms in the DBH and DRD2 gene regions and smoking behavior. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2006, 256(2): 93-97.
85. Friedrich T, Tavraz NN, Junghans C. ATP1A2 mutations in migraine: seeing through the facets of an ion pump onto the neurobiology of disease. *Front Physiol*, 2016, 7:239.
86. Freilinger T, Anttila V, de Vries B, et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet* 2012; 44:777–782.
87. Frosst P., Blom H. J., Milos R., Goyette P., Sheppard C. A., Matthews R. G., Rozen R. A. Candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature genetics*. 1995; 10: 111.
88. Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, et al. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain*, 2015, 138(Pt 12):3567–3580.

89. Garcia-Martin E., Martinez C, Serrador M, H. et al. Alcohol dehydrogenase 2 genotype and risk for migraine, *Headache*, 2010, 50 (1), 85–91.
90. Garcia-Martin E., Martinez C, Serrador M, H. et al. Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 variants are associated with the risk for migraine, *Headache*, 2005, 55 (2), 276–286.
91. Garcia-Martin E., Martinez C, Serrador M, H. et al. Paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms and risk for migraine, *J. Neurol*, 2010, 257 (9), 1482–1485
92. Garfield AS, Shah BP, Madara JC, et al. A parabrachial-hypothalamic cholecystokinin neurocircuit controls counterregulatory responses to hypoglycemia. *Cell Metab.* 2014;20(6):1030-7
93. Gelernter J1, Bonvicini K, Page G, et al. Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am J Med Genet.* 2001;105(6):548-57.
94. Generaal E, Milaneschi Y, Jansen R, Elzinga BM, Dekker J, Penninx BW. The brain-derived neurotrophic factor pathway, life stress, and chronic multi-site musculoskeletal pain. *Mol Pain.* 2016; 4;12
95. Ghosh J, Pradhan S, Mittal B. Role of dopaminergic gene polymorphisms (DBH 19 bp indel and DRD2 Nco I) in genetic susceptibility to migraine in North Indian population. *Pain medicine*, 2011, 12(7): 1109-1111.
96. Ghosh J, Joshi G., Pradhan S., et al. Investigation of TNFA 308GNA and TNFB 252GNA polymorphisms in genetic susceptibility to migraine, *J. Neurol*, 2010, 257 (6), 898–904
97. Ghosh J, Pradhan S, Mittal B. Identification of a novel ANKK1 and other dopaminergic (DRD2 and DBH) gene variants in migraine susceptibility. *Neuromolecular Med.* 2013;15(1):61-73.
98. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, et al. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia.* 2006;26(9):1168–1170.
99. Gomez-Palacio-Schjetnan, A. and M.L. Escobar Neurotrophins and synaptic plasticity. *Curr Top Behav Neurosci*, 2013. 15: p. 117-36.

100. Goncalves F.M., Martins-Oliveira A., Speciali J.G, et al. Vascular endothelial growth factor genetic polymorphisms and haplotypes in women with migraine, *DNA Cell Biol*, 2010, 29 (7), 357–362
101. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016; 48:856–866.
102. Gormley P, Kurki MI, Hiekkala ME, et al. Common Variant Burden Contributes to the Familial Aggregation of Migraine in 1,589 Families. *Neuron*. 2018;98(4):743-753.e4.
103. Gormley P, Winsvold BS, Nyholt DR, et al. Migraine genetics: from genome-wide association studies to translational insights. *Genome Med*. 2016;8(1):86.
104. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 2003, 160:636–645
105. Goyette P., Pai A., Milos R. et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm. Genome*. 1998; 9: 652–656.
106. Grieco GS, Gagliardi S, Ricca I, et al. New CACNA1A deletions are associated to migraine phenotypes. *J Headache Pain*, 2018, 19(1):75/
107. Guey S, Mawet J, Hervé D. et al. Prevalence and characteristics of migraine in CADASIL. *Cephalalgia*. 2016;36(11):1038-1047.
108. Guldiken B, Sipahi T, Tekinarslan R. et al. Calcitonin gene related peptide gene polymorphism in migraine patients. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(5):722-5.
109. Gupta RM, Hadaya J, Trehan A, et al. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression. *Cell*, 2017; 170:522.e515–533.e515.
110. Hagen K, Pettersen E, Stovner LJ, et al. The association between headache and Val158Met polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: the HUNT Study. *J Headache Pain*. 2006;7(2):70-4.

111. Han X, Li B, Ye X, Mulatibieke T, et al. Dopamine D2 receptor signalling controls inflammation in acute pancreatitis via a PP2A-dependent Akt/NF- κ B signalling pathway. *Br J Pharmacol*. 2017 Dec;174(24):4751-4770
112. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018, Vol. 38(1) 1–211.
113. Heck A., Vogler C., Gschwind L, et al., Statistical epistasis and functional brain imaging support a role of voltage-gated potassium channels in human memory, *PLoS One*, 2011, 6 (12), e29337
114. Herbig K. Chiang E. P., Lee L. R., Hills J., Shane B., Stover P. J. Cytoplasmic serine hydroxymethyltransferase mediates competition between folate-dependent deoxyribonucleotide and S-adenosylmethionine biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2002; 277; 38381-38389.
115. Hill RZ, Bautista DM. A TREK to Translate Genetics to Mechanisms of Migraine. *Neuron*. 2019;101(2):193-195.
116. Hobbs C. A., Sherman S. L., Yi P., Hopkins S. E., Torfs C. P., Hine R. J., & James S. J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2000; 67: 623-630.
117. Hol F. A., Put N. M., Geurds M., Heil S. G., Trijbels F. J., Hamel B. C., Blom H. J. Molecular genetic analysis of the gene encoding the trifunctional enzyme MTHFD in patients with neural tube defects. *Clin Genet*. 1998; 53: 119-25.
118. Horasanli B, Atac F.B., Coven I, et al. Angiotensin I converting enzyme gene (I/D) polymorphism in patients with migraine, *Headache*, 2013, 53 (1), 161–164
119. Hum D. W., Bell A. W., Rozen R., MacKenzie R. E. Primary structure of a human trifunctional enzyme. Isolation of a cDNA encoding methylenetetrahydrofolate dehydrogenase-methenyltetrahydrofolate

- cyclohydrolase-formyltetrahydrofolate synthetase. *Journal of Biological Chemistry*.1988; 263: 15946-15950.
120. Hunter RG. Epigenetic effects of stress and corticosteroids in the brain. *Front Cell Neurosci*. 2012;6:18
121. Iacovelli E., Coppola G., Tinelli E., et al. Neuroimaging in cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias.// *J Headache Pain*. – 2012. – v.13. – p.11-20.
122. Iljazi A, Ayata C, Ashina M, Hougaard A. The Role of Endothelin in the Pathophysiology of Migraine-a Systematic Review. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22:27.
123. Inanir A, Karakus N, Ates O, et al. Clinical symptoms in fibromyalgia are associated to catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism. *Xenobiotica*. 2014;44(10):952-6
124. Isobe C, Terayama Y. A remarkable increase in total homocysteine concentrations in the CSF of migraine patients with aura. *Headache*. 2010;50:1561–1569.
125. Jung A., Hüge A., Kühlenbaumer G., et al., Genetic TPH2 variants and the susceptibility for migraine: association of a TPH2 haplotype with migraine without aura, *J. Neural Transm*, 2010, 117 (11), 1253–1260
126. Jen J, Kim GW, Baloh RW. Clinical spectrum of episodic ataxia type 2. *Neurology*, 2004, 62(1):17–22.
127. Johnson, A. D. et al. Genome-wide meta-analysis identifies seven loci associated with platelet aggregation in response to agonists. *Nat. Genet*. 2010, 42, 608–613.
128. Juhasz D., Lazary J., D. Chase, E. Pegg, D. Downey, Z.G. Toth, et al., Variations in the cannabinoid receptor 1 gene predispose to migraine, *Neurosci. Lett*, 2009, 461 (2), 116–120
129. Kara I, Ozkok E, Aydin M, et al., Combined effects of ACE and MMP-3 polymorphisms on migraine development, *Cephalalgia*, 2007, 27 (3), 235–243.

130. Karege, F., et al., Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*, 2005. 57(9): p. 1068-72.
131. Kato T, Wang ZW, Zoega T, Crowe RR. Missense mutation of the cholecystokinin B receptor gene: lack of association with panic disorder. *Am J Med Genet* 1996;67:401–405.
132. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, Diener HC, Limmroth V. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*, 2004, 62:788–7.
133. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSMIV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62:617–627
134. Khorvash F, Kheirollahi M, Kazemi M, et al. Variants in Human Prostacyclin Receptor Gene in Patients with Migraine Headache. *Iran J Psychiatry*. 2018;13(4):239-243.
135. Klimov E.A., Korobeynikova L.A., Afonchikova E.V. et al. Associations of Polymorphic Variants of CCK, CCKAR, and CCKBR Genes with Panic Disorder. *Sop transactions on inheritance and genetic engineering*, In Press.
136. Kogelman LJA, Esserlind AL, Francke Christensen A., et al. Migraine polygenic risk score associates with efficacy of migraine-specific drugs. *Neurol Genet*. 2019;5(6):e364.
137. Kohnke MD, Zabetian CP, Anderson GM, et al. A genotype-controlled analysis of plasma dopamine betahydroxylase in healthy and alcoholic subjects: evidence for alcohol relate differences in noradrenergic function. *Biological psychiatry*, 2002, 52(12): 1151-1158.
138. Kondratieva N, Azimova J, Skorobogatykh K et al. Biomarkers of migraine: Part 1 - Genetic markers. *J Neurol Sci*. 2016; 369:63-76.

139. Kondratieva N.S., Azimova J.E., Sergeev A.V., et al. Association of polymorphisms of genes of NO synthases and migraine in Moscow. *Cephalalgia*, 2015, v.35, p.266.
140. Kondratyeva N.S., Klimov E., Sergeev A., N. et al. Association of cholecystokinin receptor 1 gene polymorphism and migraine, *J. Neurol. Sci.*, 2013, 333 (Suppl.1), e481.
141. Kosten TR, Wu G, Huang W, et al. Pharmacogenetic randomized trial for cocaine abuse: disulfiram and dopamine beta-hydroxylase. *Biological psychiatry*, 2013, 73(3): 219-224.
142. Kowa H, Fusayasu F, 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
143. Knol MJ, Loehrer EA, Wen KX, et al. Migraine Genetic Variants Influence Cerebral Blood Flow. *Headache*. 2020;60(1):90-100.
144. Krajinovic M. MTHFD1 gene: role in disease susceptibility and pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2008;9(7):829-32
145. Kress M , Huttenhofer A , Landry M , et al . microRNAs in nociceptive circuits as predictors of future clinical applications . *Front Mol Neurosci*. 2013; 6 : 33 .
146. Kruman II, Culmsee C, Chan SL, et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci*. 2000;20:6920–6926.
147. Labrum RW, Rajakulendran S, Graves TD, et al. Large scale calcium channel gene rearrangements in episodic ataxia and hemiplegic migraine: implications for diagnostic testing. *J Med Genet*, 2009, 46(11): 786–791.
148. Lafreniere RG, Cader MZ, Poulin JF, et al. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med*, 2010, 16(10):1157–1160.

149. Lea R, Colson N, Quinlan S, et al. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(6):422-8.
150. Lea RA, Curtain RP, Shepherd AG, et al. No evidence for involvement of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene in susceptibility to typical migraine. *Am J Med Genet*. 2001 Jan 8;105(1):110-3.
151. Lea RA, Dohy A, Jordan K, et al. Evidence for allelic association of the dopamine beta-hydroxylase gene (DBH) with susceptibility to typical migraine. *Neurogenetics*, 2000, 3(1): 35-40
152. Lee ES, Sidoryk M, Jiang H, Yin Z, Aschner M. Estrogen and tamoxifen reverse manganese-induced glutamate transporter impairment in astrocytes. *J Neurochem*. 2009;110:530–544.
153. Leclerc D., Wilson A., Dumas R., Gafuik C., Song D., Watkins D., Gravel R. A. Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1998; 95: 3059–3064.
154. Lemos, C., et al., BDNF and CGRP interaction: implications in migraine susceptibility. *Cephalalgia*, 2010. 30(11): p. 1375-82.
155. Liao YJ, Jiang JR, Jin SQ. The association between COMT Val158Met polymorphism and migraine risk: A meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(6):592-598
156. Licinio, J., C. Dong, and M.L. Wong, Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response. *Arch Gen Psychiatry*, 2009. 66(5): p. 488-97.
157. Lin J.J, Wang P.J, Chen C.H., et al. Homozygous deletion genotype of angiotensin converting enzyme confers protection against migraine in man, *Acta Neurol. Taiwanica*, 2005, 14 (3), 120–125
158. Ling YH, Chen SP, Fann CS, et al. TRPM8 genetic variant is associated with chronic migraine and allodynia. *J Headache Pain*. 2019;20(1):115.

159. Lipton RB, Fanning KM, Buse DC, et al. Identifying Natural Subgroups of Migraine Based on Comorbidity and Concomitant Condition Profiles: Results of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2018;58(7):933-947.
160. Lipton R.B., Cohen J.M., Ramirez-Campos V., et al. Efficacy with fremanezumab in migraine patients with comorbid moderate to severe depression and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: subgroup analysis of the randomised, placebo-controlled FOCUS study. IHC-PO-138,
161. Liu S, Green CE, Lane SD, Kosten TR, Moeller FG, et al. (2014) The influence of dopamine beta-hydroxylase gene polymorphism rs1611115 on levodopa/carbidopa treatment for cocaine dependence: a preliminary study. *Pharmacogenetics and genomics* 24(7): 370-373.
162. Lundqvist C, Gossop M, Russell MB, et al. Severity of Analgesic Dependence and Medication-overuse Headache. *J Addict Med* 2019;13(5):346-353.
163. Lykke Thomsen L, Kirchmann Eriksen M, Faerch Romer S, et al. An epidemiological survey of hemiplegic migraine. *Cephalalgia*. 2002, 22(5):361–375.
164. Malik R, Winsvold B, Auffenberg E, et al. The migraine-stroke connection: A genetic perspective. *Cephalalgia*. 2016;36(7):658-68.
165. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*, 2014, 137(Pt 1):232–241
166. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European headache federation. *J Headache Pain*. 2014;15:47.
167. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD006612.

168. Martins, L.B., et al., Migraine is associated with altered levels of neurotrophins. *Neurosci Lett*, 2015. 587: p. 6-10.
169. Marziniak, M., et al., Investigation of the functional brain-derived neurotrophic factor gene variant Val66MET in migraine. *J Neural Transm*, 2008. 115(9): p. 1321-5.
170. Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. *Headache*. 2011;51 Suppl 2:84-92
171. Meienberg O, Amsler F. Moclobemide in the prophylactic treatment of migraine. A retrospective analysis of 44 cases. *Eur Neurol*. 1996;36(2):109-10
172. Mendonça MD, Caetano A, Viana-Baptista M; CHLO Headache Study Group. Association of depressive symptoms with allodynia in patients with migraine: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2015 - in press
173. Meng W, Adams MJ, Hebert HL, et al. A genome-wide association study finds genetic associations with broadly-defined headache in UK biobank (N=223,773). *EBioMedicine* 2018; 28:180–186.
174. Menon S, Nasir B, Avgan N et al. The effect of 1 mg folic acid supplementation on clinical outcomes in female migraine with aura patients *J Headache Pain*. 2016; 17(1): 60.
175. Menon S., Buteri J., Roy B., et al. Association study of calcitonin gene-related polypeptide-alpha (CALCA) gene polymorphism with migraine. *Brain Res*. 2011;1378:119-24.
176. Menon S, Lea R.A., Roy B., et al., The human muopioid receptor gene polymorphism (A118G) is associated with head pain severity in a clinical cohort of female migraine with aura patients, *J. Headache Pain*, 2012, 13 (7) 513–519
177. Messina R, Lastarria Perez CP, et al. Candesartan in migraine prevention: results from a retrospective real-world study. *J Neurol* 2020.
178. Moran TH, Robinson PH, Goldrich MS, McHugh PR. Two brain cholecystokinin receptors: implications for behavioral actions. *Brain Res* 1986;362:175–179.

179. Motaghi M, Haghjooy Javanmard S, Haghdoost F, M. et al., Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and migraine without aura in an Iranian population, *BioMed Res. Int.* 2013, 351942
180. Mulder E.J., Van Baal C., Gaist D et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res*, 2003, 6: 422–431.
181. Myocardial Infarction Genetics Consortium. et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat. Genet*, 2009, 41, 334–34.
182. NCCMH. Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care. British Psychological Society and Royal College of Psychiatrists: Leicester and London. 2004.
183. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. 2013. *Pain* 154 Suppl 1: S44-S53.
184. Nyholt D.R., van den Maagdenberg AM. Genome-wide association studies in migraine: current state and route to follow. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29: 302–308.
185. Nyholt D.R., LaForge K.S., Kallela M, et al., A high-density association screen of 155 ion transport genes for involvement with common migraine, *Hum. Mol. Genet*, 2008, 17 (21), 3318–3331.
186. Olesen J. Migraine: Are migraine endophenotypes needed? *Nat Rev Neurol*. 2016;12(6):320-1.
187. 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(3):543–552.
188. Orsini A., Sammartino I., Valetto A., et al. Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR C677T) and headache in children: a

- retrospective study from a tertiary level outpatient service. *Ital J Pediatr.* 2018; 44: 106.
189. Oterino A. et al. Thymidylate synthase promoter tandem repeat and MTHFD1 R653Q polymorphisms modulate the risk for migraine conferred by the MTHFR T677 allele. *Molecular brain research.* 2005; 139: 163-168.
190. Palmirotta R, Barbanti P, Ludovici G, et al. Association between migraine and ACE gene (insertion/deletion) polymorphism: the BioBIM study. *Pharmacogenomics.* 2014;15(2):147-55.
191. Palmirotta R, Barbanti P, Ialongo C, et al. Progesterone receptor gene (PROGINS) polymorphism correlates with late onset of migraine. *DNA Cell Biol.* 2015 Mar;34(3):208-12
192. Palmiter RD. The Parabrachial Nucleus: CGRP Neurons Function as a General Alarm. *Trends Neurosci.* 2018;41(5):280-293.
193. Parahuleva MS, Lipps C, Parviz B, et al. MicroRNA expression profile of human advanced coronary atherosclerotic plaques. *Sci Rep.* 2018;8(1):7823
194. Paterna S., Di Pasquale P., D'Angelo A., et al., Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura, *Eur. Neurol.* 2000, 43, 133–136
195. Peck KR, Smitherman TA, Baskin SM. Traditional and alternative treatments for depression: implications for migraine management. *Headache.* 2015;55:351-5.
196. Pelzer N, Louter MA, van Zwet EW, et al. Linking migraine frequency with family history of migraine. *Cephalalgia* 2018; 39:229–236.
197. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology.* 2017, 49(1): 201-206.
198. Piccinni, A., et al., Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J Affect Disord.* 2008. 105(1-3): p. 279-83.

199. Pisanu C, Preisig M, Castelao E, et al. A genetic risk score is differentially associated with migraine with and without aura. *Hum Genet.* 2017;136(8):999-1008
200. 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 (2), 91–96
201. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, et al. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*, 2007, 90 (3):397-406.
202. Rafiei A., Abedini M., Hosseini S.H., et al. Toll like receptor-4 896 A/G gene variation, a risk factor for migraine headaches, *Iran. J. Immunol*, 2012, 9 (3), 159–167.
203. Radat F, Chanraud S, Di Scala G, et al. Psychological and neuropsychological correlates of dependence-related behaviour in medication overuse headaches: a one year follow-up study. *J Headache Pain.* 2013;14:59.
204. Rainero I, Vacca A, Roveta F, et al. Targeting MTHFR for the treatment of migraines. *Expert Opin Ther Targets.* 2019;23(1):29-37.
205. Rainero I, Grimaldi L.M., Salani G, et al., Apolipoprotein E gene polymorphisms in patients with migraine, *Neurosci. Lett.* 2002, 317 (2), 111–113.
206. Rainero I, Grimaldi L.M., Salani G, et al. Association between the tumor necrosis factor-alpha -308G/A gene polymorphism and migraine, *Neurology*, 2004, 62 (1), 141–143.
207. Ramroodi N, Saboori H, Sanadgol N. Investigation of association between CD40 current gene variants (rs4810485, rs1883832 and rs3765459) and serum CD154 protein levels in Iranian migraineurs. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2018;64(14):72-78
208. Ran C, Fourier C2, Zinnegger M., et al. Implications for the migraine SNP rs1835740 in a Swedish cluster headache population. *J Headache Pain.* 2018;19(1):100.

209. Rehfeld JF, Neilson FC. Molecular form and regional distribution of cholecystokinin in the central and peripheral nervous system. In: Bradwejn J, Vasar E, editors. Cholecystokinin and Anxiety: From Neuron to Behaviour. Austin: Springer-VerlagRG; 1995:33–56.
210. Rice GI, Rodero MP, Crow YJ. Human disease phenotypes associated with mutations in TREX1. *J Clin Immunol*, 2015 35(3):235–243.
211. Ripke, S. et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat. Genet.* , 2013, 45, 1150–1159.
212. Roca-Lapirot O, Fossat P, Ma S, et al. Acquisition of analgesic properties by the cholecystokinin (CCK)/CCK2 receptor system within the amygdala in a persistent inflammatory pain condition. *Pain*. 2019;160(2):345-357
213. Robertson CE, Garza I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012; 8:35-48.
214. Rodriguez-Acevedo A.J., Smith R.A, Roy B., et al. Genetic association and gene expression studies suggest that genetic variants in the SYNE1 and TNF genes are related to menstrual migraine, *J. Headache Pain*. 15 (2014) 62
215. Roecklein KA, Scher AI, Smith A, et al. Haplotype analysis of the folate-related genes MTHFR, MTRR, and MTR and migraine with aura. *Cephalalgia*.2013;33(7):469-82.
216. Rozen T.D. Cluster headache with aura. // *Curr Pain Headache Rep*. – 2011. – v.15. – p.98-100.
217. Ruegg J, Cai W, Karimi M, Kiss NB, Swedenborg E, Larsson C, Ekstrom TJ, Pongratz I. Epigenetic regulation of glucose transporter 4 by estrogen receptor beta. *Mol Endocrinol*. 2011;25:2017–2028.
218. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*, 2011, 10(5):457–470.
219. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *British Medical Journal*, 1995, 311: 541–544.]

220. Salio C, Averill S, Priestley JV, Merighi A. Costorage of BDNF and neuropeptides within individual dense-core vesicles in central and peripheral neurons. *Dev Neurobiol.* 2007;67(3):326-38.
221. Samaan Z, Gaysina D, Cohen-Woods S et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variant (MTHFR C677T) and Migraine: A Case Control Study and Meta-analysis *BMC Neurol.* 2011; 11: 66.
222. Sampedro Castaneda M, Zanoteli E, Scalco RS, et al. A novel ATP1A2 mutation in a patient with hypokalaemic periodic paralysis and CNS symptoms. *Brain*, 2018, 141(12):3308–3318
223. Sanchez, M.M., et al., BDNF polymorphism predicts the rate of decline in skilled task performance and hippocampal volume in healthy individuals. *Transl Psychiatry*, 2011. 1: p. e51.
224. Santovito D, Mezzetti A , Cipollone F . MicroRNAs and atherosclerosis: new actors for an old movie. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 ; 22 : 937 – 43
225. Sarchielli, P., et al., Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. *J Pain*, 2007. 8(9): p. 737-45.
226. Schürks M, Kurth T, de Jesus J, et al. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment.// *Headache.* – 2006. – v.46. – p.1246-1254.
227. Schürks M, Rist PM, Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache.* 2010 Apr;50(4):588-99.
228. Schurks M, Rist P.M., Kurth T., et al. STin2 VNTR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: pooled and meta-analyses, *J. Headache Pain*, 2010, 11 (4), 317–326.
229. Sergeev A.V., Azimova J.E., Skorobogatykh K.V., et al Association of angiotensine-converting enzyme (ACE) gene (insertion/deletion) polymorphism with migraine. *Cephalalgia*, 2015, v.35, p.268.

230. Shaik M, Gan S Vitamin Supplementation as Possible Prophylactic Treatment against Migraine with Aura and Menstrual Migraine *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 469529
231. Shugart YY, Chen L, Day IN, et al. Two British women studies replicated the association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and BMI. *European journal of human genetics* : EJHG, 2009, 17 (8):1050-1055.
232. Schulman EA, Lake AE, 3rd, Goadsby PJ, et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the refractory headache special interest section of the American headache society. *Headache.* 2008;48(6):778–782.
233. Shin H.E., Han S.J, Lee K.S., et al. Polymorphism of the glutamate transporter protein EAAT2 and migraine transformation into chronic daily headache, *J. Clin. Neurol*, 2011, 7 (3), 143–147.
234. Silberstein SD, Dodick DW, Pearlman S. Defining the pharmacologically intractable headache for clinical trials and clinical practice. *Headache.* 2010;50(9):1499–1506.
235. Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, et al. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*, 2008;28(5):484-95.
236. Silveira-Moriyama L, Kovac S, Kurian MA, et al. Phenotypes, genotypes, and the management of paroxysmal movement disorders. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(6):559–565
237. Skibicka KP, Dickson SL. Enteroendocrine hormones - central effects on behavior. *Curr Opin Pharmacol.* 201;13(6):977-82.
238. Skorobogatykh K.V., Kondratieva N.S., Azimova J.E. et al. Investigation of BDNF and CGRP gene variants in migraine. *Cephalalgia.*, 2015., p.267.
239. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain.* 2016;17(1):104.

240. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? Steiner et al. *The Journal of Headache and Pain*. 2018, 19:17
241. Sutherland HG, Maher BH, Rodriguez-Acevedo AJ, Haupt LM, Griffiths LR. Investigation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in migraine. *Headache*. 2014;54(7):1184-93.
242. Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of migraine: insights into the molecular basis of migraine disorders. *Headache*, 2017, 57(4):537–569
243. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain*. 2019 ;20(1):72.
244. Sutherland HG, Buteri J., Menon S., et al., Association study of the calcitonin gene-related polypeptide-alpha (CALCA) and the receptor activity modifying 1 (RAMP1) genes with migraine, *Gene*, 2013, 515 (1),187–192.
245. Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, et al. Defective membrane expression of the Na(+)-HCO₃(-) cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(36):15963–15968.
246. Tafuri E, Santovito D, de Nardis V, et al. MicroRNA profiling in migraine without aura: pilot study. *Ann Med*. 2015;47(6):468-73.
247. Tan XJ, Dai YB, Wu WF, et al. Reduction of dendritic spines and elevation of GABAergic signaling in the brains of mice treated with an estrogen receptor beta ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:1708–1712.
248. Taylor S. Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: A comprehensive meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177(2):199-210.
249. Tfelt-Hansen P, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*, 2012;32(1):6-38.
250. Tfelt-Hansen P, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*, 2012 ;32(1):6-38.
251. 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):265-79.

252. Trang, T., S. Beggs, and M.W. Salter, Brain-derived neurotrophic factor from microglia: a molecular substrate for neuropathic pain. *Neuron Glia Biol*, 2011. 7(1): p. 99-108.
253. Trinh B.N., Ong C.N., Coetzee G.A., Yu M.C., Laird P.W. Thymidylate synthase: a novel genetic determinant of plasma homocysteine and folate levels. *Hum Genet*. 2002; 111: 299–302.
254. Tropeano M, Wober-Bingol C., Karwautz A, et al. Association analysis of STX1A gene variants in common forms of migraine. *Cephalalgia* 32, 2012, (3), 203–212
255. van den Maagdenberg AMJM, Nyholt DR, Anttila V. Novel hypotheses emerging from GWAS in migraine? *J Headache Pain*. 2019;20(1):5
256. van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine: gene mutations and functional consequences. *Curr Opin Neurol* 2007;20(3):299-305
257. Verhagen M, van der Meij A, van Deurzen PA, et al. Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Mol Psychiatry*. 2010;15(3):260-71.
258. Vila-Pueyo M, Strother LC, Kefel M, Goadsby PJ, Holland PR. Divergent influences of the locus coeruleus on migraine pathophysiology. *Pain*. 2019;160(2):385-394
259. von Brevern M., Ta N., Shankar A, et al., Migrainous vertigo: mutation analysis of the candidate genes CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, and CACNB4, *Headache*, 2006, 46 (7), 1136–1141.
260. Wan D, Wang C, Zhang X., et al. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and migraine: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2016;126(5):393-9.
261. Wani IY, Sheikh S, Shah ZA, et al. Association of ACE Gene I/D polymorphism with migraine in Kashmiri population. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016;19(1):89-93.

262. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004;7:847–854.
263. Weller CM, Leen WG, Neville BG, et al. A novel SLC2A1 mutation linking hemiplegic migraine with alternating hemiplegia of childhood. *Cephalalgia*, 2015, 35(1):10–15.
264. Williams LB, Javed A, Sabri A, et al. ALPK1 missense pathogenic variant in five families leads to ROSAH syndrome, an ocular multisystem autosomal dominant disorder. *Genet Med.*, 2019
265. Winsvold B.S, Bettella F, Witoelar A, et al. Shared genetic risk between migraine and coronary artery disease: A genome-wide analysis of common variants. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185663.
266. Woeller C. F. et al. Evidence for small ubiquitin-like modifier-dependent nuclear import of the thymidylate biosynthesis pathway. *Journal of Biological Chemistry.* 2007; 282: 17623-17631.
267. World Health Organization. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011.
268. Wronska A , Kurkowska-Jastrzebska I , Santulli G . Application of microRNAs in diagnosis and treatment of cardiovascular disease . *Act Physiol (Oxf).* 2015 ; 213 : 60 – 83 .
269. Xie X, Xu L, Liu H, Chen W, Zhuang D, et al. (2013) Positive association between--1021TT genotype of dopamine beta hydroxylase gene and progressive behavior of injection heroin users. *Neuroscience letters* 541: 258-262.
270. Xu Y, Padiath QS, Shapiro RE, et al. Functional consequences of a CKIdelta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature*, 2005, 434(7033):640–644.
271. Yamada K, Hattori E, ShimizuM, et al. Association studies of the cholecystokinin B receptor and A2a adenosine receptor genes in panic disorder. *J Neural Transm* 2001;108:837–848

272. Yang F, Chen Q, He S., MiR-22 Is a Novel Mediator of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Modulation and Neointima Formation. *Circulation*. 2018;137(17):1824-1841
273. Zabetian CP, Anderson GM, Buxbaum SG, et al. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(2): 515-522.
274. Zabetian CP, Buxbaum SG, Elston RC, et al. The structure of linkage disequilibrium at the DBH locus strongly influences the magnitude of association between diallelic markers and plasma dopamine beta-hydroxylase activity. *American journal of human genetics*, 2003, 72(6): 1389-1400.
275. Zandifar A., Iraj N., Taheriu M, et al. Association of the long pentraxin PTX3 gene polymorphism (rs3816527) with migraine in an Iranian population, *J. Neurol. Sci*, 2015, 349 (1–2) 185–189.
276. Zandifar A., Soleimani S., Iraj N., et al. Association between promoter region of the uPAR (rs344781) gene polymorphism in genetic susceptibility to migraine without aura in three Iranian hospitals, *Clin. Neurol. Neurosurg*, 2014, 120, 45–48.
277. Zhao H, Eising E, de Vries B, et al. Gene-based pleiotropy across migraine with aura and migraine without aura patient groups. *Cephalalgia*. 2016;36(7):648-57.
278. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet*, 1997, 15(1):62–69
279. Zou, Y.F., et al., Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010. 20(8): p. 535-44.

Приложение 1

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА НА УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ.

Название исследования: Изучение генетических основ патогенеза первичных головных болей.

Уважаемый пациент!

Вы приглашаетесь принять участие в исследовании. Тщательно прочтите приведенные ниже сведения и задайте врачу исследователю все интересующие Вас вопросы до того, как подпишете эту форму.

Настоящий документ содержит информацию, касающуюся целей и схемы проведения исследования. Вы узнаете о том, какие данные о Вас будут получены в ходе исследования, и кто будет иметь доступ к этим данным.

Если Вы согласитесь участвовать в этом исследовании, то Вам нужно подписать эту форму на последней странице.

Зачем проводят это исследование?

Исследование проводится для выявления роли наследственного фактора в течении и прогнозе первичных головных болей и панических атак. Полученные в результате исследования данные имеют не только научное значение, но и могут помочь в оптимизации лечения как Вас, так и Ваших родственников.

Как проводится исследование?

Для исследования необходим забор 5-10 мл крови из вены (не обязательно натощак), что не представляет опасности для Вашего здоровья. Забор крови будет осуществляться квалифицированной медицинской сестрой по всем установленным правилам (в процедурном кабинете, с использованием одноразового шприца).

Конфиденциальность и доступ к информации.

Информация, которая будет собрана в процессе исследования, будет введена в компьютер для анализа. При этом будет соблюдена полная конфиденциальность: в базе данных будут зафиксированы только Ваши инициалы. Результаты анализа данных всех пациентов будут опубликованы в научной прессе. Доступ к полученной информации имеют лечащий врач, сотрудник лаборатории Института Общей Генетики, куратор исследования. Полученная информация не предоставляется другим лицам без Вашего согласия.

Добровольное участие.

Ваше участие в исследовании является добровольным. Если Вы примете решение отказаться от участия, это никак не повлияет на качество консультации и назначенного Вам лечения.

К кому обратиться при возникновении вопросов?

К лечащему врачу Азимовой Юлии Эдвардовне по тел. _____.

Я внимательно прочитал данную форму информированного согласия и был ознакомлен с целями и характером исследования. Мне ответили на все заданные мною вопросы. Я даю согласие на участие в исследовании на предложенных мне условиях сохранения конфиденциальности. Я даю согласие на то, чтобы данные обо мне были занесены в архив, обеспечивающий гарантию защиты лицам, определённым законодательством, и затем опубликованы в научных журналах.

Фамилия, имя, отчество пациента

Подпись пациента

Дата

Пациенту выдано информированное согласие, которое он прочитал в присутствии исследователя. На все возникшие вопросы были даны ответы. Пациент подписал 2 экземпляра информированного согласия на участие в исследовании. Один экземпляр выдан пациенту на руки.

Фамилия, имя, отчество исследователя

Подпись исследователя

Дата

Приложение 3

Таблица 1. Характеристика, последовательности пар праймеров и зондов исследованных в работе замен, параметры ПЦР

Ген	Замена	Последовательность праймеров	T _{отж.}	Размер продукта (п.н.)	Рестрик таза
			°C		
ПЦР-ПДФ					
<i>BDNF</i>	rs2049046	F: 5'- CAGGTGGGGCTTTGTCTTTCAAG-3'	56	249	Hinf I
		R: 5'- GCATGTTCTCCCTTTAGGGACAT-3'			
<i>BDNF</i>	rs6265	F: 5'- GAGGACAAGGTGGCTTGGCCTA-3'	61	157	PspC I
		R: 5'- GGCCGAAC TTTCTGGTCCTC-3'			
<i>BDNF</i>	rs11030107	F: 5'- CAGGTGGGGCTTTGTCTTTCAAG-3'	60	118	TaqI
		R: 5'- GCATGTTCTCCCTTTAGGGACAT-3'			
<i>CCK</i>	rs11571842	F: 5'-CCAACGCTGACGCAGACTG-3'	64	168	Bsc4I
		R: 5'-GAAGCTTCTCGGATCCAGA-3'			
<i>CCKAR</i>	rs1799723	F: 5'- GCATATGTACACATGTGTGTA AAGCAGCCAGAC-3'	64	103	HinfI
		R: 5'-GCCCTTTCCTGGGCCAGACT-3'			
<i>CCKAR</i>	rs1800908	F: 5'- GCATATGTACACATGTGTGTA GCAGCCAGAC-3'	64	103	HinfI
		R: 5'- GCCCTTTCCTGGGCCAGACT-3'			
<i>CCKAR</i>	rs1800857	F: 5'-ATCGTGGGTCCAGTGATGT-3'	63	472	PstI
		R: 5' GGCTCCTTTGCTGTGATTGT-3'			
<i>CCKBR</i>	rs1805000	F: 5'- CATGGAGCTGCTAAAGCTGAAC-3'	60	203	BstDEI
		R: 5'- CTGGGGTACAGTGAGAAATAGC-3'			
<i>CCKBR</i>	rs1805002	F: 5'-CTGGCAGTCAGCGACCTCCT-3'	62	237	Bst4CI
		R: 5'-CACAAGCATCAGTGGGACTTC-3'			

<i>CGRP</i>	rs1553005	F: 5'-TGGGAAACAAGAGACGGAGCTG-3' R: 5'-CCTGTGCGGACCAGGAAACTCT-3'	61	231	Mnl I
<i>DBH</i>	rs2097629	F: 5'-GGCTTGGTGTGGTTAGGATGA-3' R: 5'-CCAGGGTCTTGTGCCTCACA-3'	61	229	BstMA I
<i>DBH</i>	rs1611115	F: 5'-CTAGTCCAGCTGGAGAGATCT-3' R: 5'-TTTGCCATCATCCACCCGTG-3'	61	166	FauI
<i>MTHFR</i>	rs1801133	F: 5'-TTTGAGGCTGACCTGAAGCACTTGA-3' R: 5'-CCTGGATGGGAAAGATCCCG-3'	61	163	HinfI
<i>MTR</i>	rs1805087	F: 5'-TGTTCCCAGCTGTTAGATGAAAATC-3' R: 5'-GATCCAAAGCCTTTTACACTCCTC-3'	61	211	Hae III
<i>ANKK1</i>	rs1800497	F: 5'-CTCTAGGAAGGACATGATGC-3' R: 5'-GAACATCACGCAAATGTCCAC-3'	61	198	TaqI
<i>DRD2</i>	rs6275	F: 5'-ATGGAGATGCTCTCCAGCAC-3' R: 5'-ACCTTTCACAGACCGGGCTG-3'	60	343	BssTII
<i>MTHFR</i>	rs1801131	F: 5'-CTTTGGGGAGCTGAAGGACTA -3' R: 5'-CACTTTGTGACCATTCCGGTTT-3'	58	163	MboII
<i>MTRR</i>	rs1801394	F: 5'-GCAAAGGCCATCGCAGAAGACAT-3' R: 5'-CACTTCCCAACCAAAATTCTTCAAAG-3'	56	148	FauNDI
<i>MTHFD1</i>	rs2236225	F: 5'-CCAAATCCTGCTTCCGTCAC-3' R: 5'-TGAAGCAGGATTGGCAGCTC-3'	57	274	AclWI
<i>SHMT1</i>	rs1979277	F: 5'-AGCAGCTCATCCATCTCTCAG-3' R: 5'-TCTTGTGGCACAGGGATAGAG-3'	58	270	Bst6 I
<i>MIR-22</i>	rs6502892	F: 5'-GCCCAGCCTCCTCAGCAT-3' R: 5'-CTCACATTTCTGGACCTGAGGTAC-3'	61	105	FauI

IIIQ

<i>TYMS</i>	VNTR (повторы 2 или 3)	F: 5'-GTGGCTCCTGCGTTTCCCCC-3' R: 5'-TCCGAGCCGGCCACAGGCA-3'	64	240 или 268	
<i>DBH</i>	rs141116007	F: 5'-GGCTTGGTGTGGTTAGGATGA-3' R: 5'-CCAGGGTCTTGTGCCTCACA-3'	59	120/101	-
<i>MAOA</i>	VNTR (повтор в 30 п.н. 2,3,3.5,4,5 раз)	F: 5'-ACAGCCTCGCCGTGGAGAAG-3' R: 5'-GAACGGACGCTCCATTCGGA-3'	55	290, 320, 335, 350, 380	-
<i>ACE</i>	rs4646994	F: 5'-CTCCCATTTCTCTAGACCTG-3' R: 5'-GCTCACCTCTGCTTGTAAG-3'	55	112/381	-
<i>DBH</i>	rs6271	CF: 5'-CTGGAACTCCTTCAACCG-3' TF: 5'-CTGGAACTCCTTCAACTG-3' R: 5'-TGAGGACTTGTTGCAGTG-3'	59	79	-
<i>NOS1</i>	rs41279104	F: 5'-AGGCCGAGCGACTGG-3' R: 5'-CCCCTGCCCAAGGCTT-3' G: 5'-VIC-CAGAGCCGCCTCCCA- BHQ1-3' A: 5'-FAM-CAGAGCCACCTCCCA- BHQ1-3	50	101	-
<i>TPH1</i>	rs1800532	F: 5'- TGGTACCTGGCATGAAATACATGTTT- 3' R: 5'- GGAATACAAGCTTTATGCAGGCAG-3' C :5'-FAM- CTATTAGGTGCTAGCTGCTAT-BHQ2- '3 A:5'-VIC- TAGGTGATAGCTGCTATTCTGAA- BHQ2-'3	62	88	-
<i>COMT</i>	rs4680	F: 5'-ATCAACCCCGACTGTGCCG-3' R: 5'-CCAGGTCTGACAACGGGTCA-3' 5'-FAM- ATTCGCTGGCGATGAAGGAC-BHQ1- 3' 5'-VIC-TCGCTGGCGTGAAGGAC- BHQ1-3'	62	96	-
<i>NOS3</i>	rs2070744	F: 5'-ACCAGGGCATCAAGCTCTTC-3' R: 5'-GCAGGTCAGCAGAGAGACTAG- 3'	55	67	-

		G: 5'-VIC-AGGGTCAGCCGGCCAG-BHQ1-3' A: 5'-FAM-AGGGTCAGCCAGCCAG-BHQ1-3'			
<i>NOS2</i>	rs2779249	F: 5'-GCCTCTCAAAGTGCTAGGATTACAA-3' R: 5'-GGGAATACTGTATTTTCAGGCATTATAAGGA-3' A: 5'-VIC-TAGCCACAATGCCCG-BHQ1-3' C: 5'-FAM-TAGCCACCATGCCCG-BHQ1-3'	56	88	-
<i>MTDH</i>	rs1835740	F: 5'-CTGACGAATATACTTATATTCCTTTTACAT-3' R: 5'-CTTGCATATTTGAGCAGACTTTG-3' C: 5'-FAM-CCAATCTGCGTATGTAGA-BHQ2-3' T: 5'-VIC-CAATCTGTGTATGTAG-BHQ2-3'	57	132	-

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция; ПЦР-ПДРФ – полимеразная цепная реакция с последующей оценкой полиморфизма длин рестриционных фрагментов продуктов амплификации; ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени;

АС-ПЦР – аллель специфичная полимеразная цепная реакция.

* – праймеры и условия ПЦР подобраны авторами самостоятельно (без использования программ), ферменты рестрикции подобраны с использованием сервиса <http://www.restrictionmapper.org/>.

Благодарность

Выражаю благодарность д.б.н. Климову Евгению Александровичу и к.б.н. Кондратьевой Наталье Сергеевне (ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, биологический факультет) за проведение генетического тестирования