

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine. Series B
Has been issued since 2014.
ISSN: 2409-6296
Vol. 1, No. 1, pp. 60-72, 2014

DOI: 10.13187/ejm.s.b.2014.1.60
www.ejournal27.com



UDC 616.857-036.22 (477.52)

Prospects Looking Migraine Gene (Literature review)

Dmitry D. Sotnikov

Sumy State University, Ukraine
2, Rymyskogo-Korsakova str., Sumy city, 40007
PhD (Medicine), Assistant
E-mail: dmitry.sotnikoff@rambler.ru

Abstract

Migraine is one of the most common causes of headaches suffered by mostly young and employable persons of age 16-50 years according to generalized global data. There is no doubt in genetic predisposition to the emergence of the disease, but is still impossible to identify specific "migraine gene". The purpose of this review is systematization of modern scientific discoveries on the issue of migraine genetics and etiopathogenesis, as well as discussion of controversial aspects and finding perspective ways of their solution. This review presents an analysis of the last three major GWAS studies (genome-wide association studies), aimed at genome-wide search of migraine association with specific DNA sequences. As a result, there were established single nucleotide polymorphisms of genes in 12 loci that had reliable association with migraine. Among the most significant in both migraine cases with and without aura were rs11172113, rs2651899 and rs10166942. At the same the main attention paid to most perspective, according to our opinion, direction in search of gene polymorphism that is based on the pathogenetic mechanisms of migraine headache progress.

Keywords: migraine; pathogenesis; gene polymorphism; association; neurogenic inflammation; heredity; neurotransmitter; receptor; cortical spreading depression; trigeminal nerve.

Согласно исследованию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), головная боль является наиболее распространенной жалобой в человеческой популяции, причиной которой в 40 % случаев составляют первичные цефалгии, а именно мигрень и головная боль напряжения [1]. Мигрень в значительной степени нарушает качество жизни пациентов, что имеет большое фармако-экономическое и медико-социальное значение. Мигрень – это хроническое заболевание, проявляющееся периодическими приступами пульсирующей головной боли, как правило, односторонней, локализованной в лобно-височной области, сопровождающиеся фото- и/или фонофобией, часто тошнотой и рвотой, продолжительностью от 4 до 72 часов [2]. L.J. Stovner и соавт. при изучении 107 публикаций исследователей всего мира обобщили средний показатель распространенности мигрени в популяции – 16 %, достигающий максимума в возрасте 30–40 лет. Соотношение мужчин и женщин колеблется в пределах от 1:2 до 1:4 [3]. У мужчин регистрируются приступы мигрени меньшей интенсивности, реже сопровождаются тошнотой, фото- и фонофобией. Эти гендерные различия нивелируются у больных после 50 лет [4].

Несмотря на значительный прогресс в последние десятилетия возможностей исследования генетических факторов и нейромедиаторных взаимоотношений, в установлении природы мигрени остается много неизученного, а новые открытия подлежат постоянной дискуссии. В то же время, указания на наличие мигрени в нескольких поколениях ближайших родственников, а также возникновение мигрени в детском возрасте свидетельствуют о неоспоримой роли наследственного и генетического факторов. Так, если приступы мигрени были у обоих родителей, вероятность заболевания составляет 60–90 % (в контрольной группе – 11 %), если болела только мать – риск заболевания составляет 72 %, если только отец – 30 % [5]. Считается, что наследуется не само заболевание, а предрасположенность к реагированию на внешние раздражители нервной и сосудистой систем. Остается неясным, почему типичные процессы дестабилизации субкортикальных структур головного мозга при развитии мигренозной атаки вызываются разнообразными триггерными факторами, а именно: изменения эмоционального уровня (волнение, стресс или чрезмерная радость), метеорологические факторы, духота, яркий свет, шум, менструация, длительный или недостаточный сон, употребление определенных продуктов (цитрусовые, маринады, сыр, какао, кофе, орехи, яйца, вино).

Другим доказательством установления генетического происхождения мигрени считается обнаружение у больных семейной гемиплегической мигренью (СГМ) мутации гена *CACNA1A* на хромосоме 19p13, кодирующего состояние церебральных специфических P/Q-типа кальциевых каналов [6]. Однако, кажется противоречивым наличие ассоциации данной мутации не с другими формами мигрени, а с группой заболеваний, так называемых, «каналопатий»: гиперкалиемический и гипокалиемический периодический паралич, парамиотония Эйленбурга, эпизодическая атаксия с миокимией, эпизодическая атаксия с церебральной атрофией, и CADASIL синдром (церебральная (с) аутосомно-доминантная (AD) артериопатия (A) с субкортикальными инфарктами (SI) и лейкоэнцефалопатией (L)).

Международная классификация головной боли третьего пересмотра (2013) демонстрирует непрерывность изучения патогенетических и клинических вариантов мигрени, что нашло отражение в выделении новых форм, по сравнению со второй редакцией классификации (2003) [7]:

1. Мигрень без ауры.
2. Мигрень с аурой.
 - 2.1. Мигрень с типичной аурой.
 - 2.1.1. Типичная аура с головной болью.
 - 2.1.2. Типичная аура без головной боли.
 - 2.2. Мигрень со стволовой аурой.
 - 2.3. Гемиплегическая мигрень.
 - 2.3.1. Семейная гемиплегическая мигрень (СГМ).
 - 2.3.1.1. СГМ 1 типа.
 - 2.3.1.2. СГМ 2 типа.
 - 2.3.1.3. СГМ 3 типа.
 - 2.3.1.4. СГМ (с мутациями в других локусах).
 - 2.3.2. Спорадическая гемиплегическая мигрень.
 - 2.4. Ретинальная мигрень.
3. Хроническая мигрень.
4. Осложнения мигрени.
 - 4.1. Мигренозный статус.
 - 4.2. Персистирующая аура без инфаркта.
 - 4.3. Мигренозный инфаркт.
 - 4.4. Эпилептический припадок, вызванный мигренозной аурой.
5. Вероятная мигрень.
 - 5.1. Вероятная мигрень без ауры.
 - 5.2. Вероятная мигрень с аурой.
6. Эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью.
 - 6.1. Повторяющиеся желудочно-кишечные расстройства.
 - 6.1.1. Синдром циклической рвоты.
 - 6.1.2. Абдоминальная мигрень.

6.2. Доброкачественное пароксизмальное головокружение.

6.3. Доброкачественный пароксизмальный тортиколис.

Обращает внимание разнообразие клинических форм мигрени, как за манифестацией приступов, так и за их последствиями. Объединяющими факторами некоторых форм являются лишь пароксизмальное течение и типичный характер мигренозных цефалгий. Сравнительный анализ, даже таких «классических» форм мигрени, как с аурой и без ауры, дал основания J. Olesen утверждать, что это две разные нозологические единицы, объясняя редким сочетанием обеих форм мигрени (у 9 % больных), детальным изучением наследственного анамнеза пациентов и возрастными различиями дебюта в зависимости от формы мигрени [8]. Интересно, что во время беременности у больных мигренью без ауры наблюдается снижение интенсивности, продолжительности мигренозных пароксизмов и уменьшение сопутствующих симптомов, а при мигрени с аурой отсутствует тенденция к облегчению, по некоторым данным отмечается динамика к ухудшению [9].

Внимание многих исследователей концентрируется на изучении проблемы хронической мигрени, охватывающей 1,3–2,4 % мирового населения [10]. Данный тип проявляется практически ежедневными головными болями (более 15 дней в месяц) и считается более инвалидизирующим расстройством, чем ряд состояний, социальная и медицинская значимость которых не подлежит сомнению (геми и параплегия, болезнь Паркинсона, деменция) [11]. Врачи практической медицины часто имеют сложности в диагностике хронической мигрени по причине трансформации клинической симптоматики заболевания: сначала типичные мигренозные атаки учащаются, затем появляется интериктальная головная боль, напоминающая цефалгию напряжения, с последующим исчезновением пароксизмальности, латерализации, снижением интенсивности и вегетативных проявлений приступа. Факторами хронизации считаются: генетическая предрасположенность, высокая частота приступов, психоэмоциональные расстройства, стрессы, высокий балл по шкале ограничения повседневной активности MIDAS, клинические признаки алодинии, наличие лекарственного абзуса, повышенное употребление кофеина, ожирение, синдром апноэ во сне. Доказано, что основной риск прогрессирования цефалгий принадлежит коморбидным депрессии и тревожности [12]. Процесс хронизации мигрени связывают с устойчивой деполяризацией нейронов, которая наблюдается при частой и длительной ноцицептивной стимуляции, чему способствует, с одной стороны, угнетение тормозных реакций в ЦНС, опосредованные глицином и ГАМК, а с другой – усиление действия возбуждающего глутамата через NMDA-рецепторы [13]. Таким образом, при верификации диагноза хронической мигрени основное значение имеют детальный ретроспективный анализ характера цефалгий в дебюте заболевания, изменение клинической картины в динамике и поиск возможных причин трансформации. Выявление конкретного генетического маркера мигрени позволило бы в более ранние сроки устанавливать характер хронических цефалгий.

Актуальным является вопрос изучения патогенетических механизмов коморбидности мигрени с цереброваскулярными заболеваниями и, непосредственно, с инсультом. Так, у лиц, перенесших инфаркт головного мозга в возрасте до 50 лет, связь с мигренью прослеживается с частотой от 1 до 17 %. По данным большинства исследований, у молодых женщин с мигренью риск инсульта вдвое выше [14], а по данным Milhaud D., мигреньсассоциированный инсульт наблюдался в 7 раз чаще по сравнению с контрольной группой (15,8 % и 2,1 % соответственно) [15]. Установлено, что у больных мигренью с аурой в 13,7 раза чаще оказываются «немые» инфаркты мозга, особенно в вертебробазилярном бассейне, при частоте ауры более 1 раза в месяц – в 15,8 раза, а при мигрени без ауры – в 7,1 раза [16]. Повторные цефалгические атаки считаются фактором риска развития патологических изменений белого вещества головного мозга и церебральной атрофии [17].

Эпидемиологические исследования демонстрируют наличие рефрактерной формы мигрени у 5–10 % больных, при которой удерживается головная боль, соответствующая критериям хронической мигрени, приводящая к значительной дезадаптации (более 11 баллов по шкале MIDAS), несмотря на исключение всех триггерных факторов, изменение образа жизни, проведение адекватной медикаментозной терапии (превентивное лечение в течение 2 месяцев препаратами первой линии в максимально переносимых дозах – антидепрессантами, бета-адреноблокаторами, противоэпилептическими) [18]. Одним из

объяснением существования рефрактерных форм является наличие структурных изменений в головном мозге – уменьшение объема и плотности серого вещества в базальных ганглиях, парагипокампальной извилине, стволе мозга, а также повышение плотности белого вещества в мозжечке и перивентрикулярно [19]. Однако большинство специалистов связывают существование нереспондентов к лечению с полиморфизмом генов, кодирующих ферменты метаболизма анальгетиков, белки-переносчики и рецепторы к лекарственным средствам. Наибольшее значение придается системе цитохрома P450, а именно изоформам CYP2D6, CYP2D9, CYP3A4, которые метаболизируют более 70 % лекарств. В литературе описано более 100 аллельных форм гена CYP2D6, некоторые из них имели корреляцию с рефрактерной мигренью. Кроме того, изучается полиморфизм гена фермента MAO A, который метаболизирует антидепрессанты и триптан [20].

Таким образом, с появлением современных методов исследования генома человека произошел прорыв в вопросах патогенеза и генетической предрасположенности к мигрени. В настоящее время обнаружено большое количество генов, связанных с возникновением головной боли, которые кодируют около 50 нейротрансмиттеров, их рецепторы и переносчики, ионные каналы и внутриклеточные мессенджеры. Вместе с тем, разнообразие форм и особенностей клинического течения, многовекторные патогенетические механизмы и различный терапевтический эффект у больных с аналогичным развитием мигрени отражают генетическую гетерогенность заболевания, затрудняют поиск детерминант и подвергают сомнениям существование конкретного «гена» мигрени. Следовательно, возникает необходимость систематизации современных научных данных и обсуждения спорных вопросов этиопатогенеза мигрени с указанием перспективных направлений их решения.

В настоящее время усилия многих ученых направлены на полногеномный поиск ассоциаций, заключающийся в сравнении последовательности ДНК больных мигренью с геномом контрольной группы здоровых лиц. Первое масштабное исследование GWAS (genome-wide association studies) выполнено на 7 клинических базах Германии, Финляндии, Нидерландов, Дании и Исландии в 2010 году [21]. Сравнивая геномы 5933 больных мигренью и 50809 лиц контрольной группы, выявлено 11 однонуклеотидных полиморфизмов, имевших ассоциации с мигренью ($p < 5 \times 10^{-5}$). Однако лишь один полиморфизм rs1835740 имел достоверную связь с возникновением мигрени ($p < 5 \times 10^{-9}$), который находится на 8 хромосоме между генами MTDH/AEG-1 и PGCP. Под влиянием rs1835740 ген MTDH/AEG-1 снижает секрецию белка-транспортера EAAT2, который удаляет избыток глутамата из синаптической щели. Наличие указанного маркера обуславливает риск мигрени 18% [22].

Во время второго GWAS среди жителей Дании, Нидерландов и Исландии при обследовании 5403 больных мигренью и 14308 здоровых лиц контрольной группы выявлено 32 однонуклеотидных полиморфизма, которые имели ассоциации с мигренью достоверностью $p < 1 \times 10^{-5}$. Наибольшую ассоциацию проявил полиморфизм rs9908234, локализующийся в гене фактора роста нервов (NGFR) в локусе 11p13.2 хромосомы ($p < 8 \times 10^{-8}$) [23].

В рамках третьего масштабного исследования GWAS в 2011 году, проведен мета-анализ 29 клинических и популяционных исследований населения Австралии, Великобритании, Дании, Нидерландах, Германии, Финляндии, во время которого сравнили геномы 23285 больных мигренью и 94425 лиц контрольной группы. В результате установлены однонуклеотидные полиморфизмы генов в 12 локусах, имеющих достоверную ассоциацию с мигренью. Среди них наиболее значимыми, как при мигрени без ауры, так и с аурой, оказались rs11172113 ($p = 2,69 \times 10^{-19}$), rs2651899 ($p = 3,28 \times 10^{-14}$) и rs10166942 ($p = 3,27 \times 10^{-13}$) [24]. Полиморфизм rs11172113 найден в LRP1b локусе на позиции первого интрона 12q13 хромосомы, где происходит кодирование NMDA-глутаматных рецепторов, регуляция процессов синаптической передачи, внутриклеточной сигнализации и апоптоза. В локусе PRDM16 на 1p36 у первого интрона локализован полиморфизм гена rs2651899, роль которого до конца не изучена, но известно участие в регуляции дифференцирования клеточных предшественников миоцитов в мышечные или клетки бурого жира, доказано участие в возникновении острого миелобластного лейкоза. Полиморфизм rs10166942 на 2q37.1 хромосомы у локуса TRPM8 влияет на кодирование белка рецептора холода и доказана его

роль в возникновении нейропатической боли. Достоверная ассоциация полиморфизма генов с мигренью установлена также в следующих локусах: rs10915437 около AJP1 на 1p36 (кодирует DFFB – белок, дефрагментирующий ДНК при апоптозе клеток и регулирующий металлопротеазную активность), rs12134493 на 1p13 около TSPAN2 (кодирует активность металлопротеаз и регулирует инвазивность опухолевого процесса), rs13208321 в FHL5 на 6q16 (кодирует цАМФ-зависимые транскрипционные факторы CREB6 и CREM, которые важны в процессах нейрональной пластичности и долговременной памяти), rs4379368 в C7orf10 на 7p14 (мутация фенотипично проявляется глутаровой ацидурией III типа), rs10504861 на 8q21 около MMP16 (кодирует металлопротеазу, которая расщепляет различные компоненты внеклеточного матрикса, а также модулирует активность глиального фактора роста и регулирует проницаемость гематоэнцефалического барьера), rs2274316 в MEF2D на 1q12–23 (кодирует специфический фактор роста и развития мышечных клеток, дифференцировку и апоптоз нейронов), rs6790925 на 3p22 около TGFBR2 (кодирует трансформирующий ростовой фактор бета, который регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, принимает участие в развитии опухолей, сосудистых заболеваний, синдроме Марфана и др.), rs9349379 в PNACTR1 на 6p24 (регулятор фосфатазы типа 1 и белков, связывает актин) и rs6478241 в ASTN2 на 9q33 (имеет высокую экспрессию в развивающемся мозге, кодирует нейтральный гликопротеид астротактин, который составляет рецепторную систему миграции вдоль глии) [25, 26, 27, 28].

При попытке изучить взаимосвязь полиморфизма генов с клиническими проявлениями заболевания, установлено, что тяжелое течение мигрени имело корреляцию с хромосомой 18p11, пульсирующий характер цефалгий – с хромосомой 5q21, проявление мигренозной ауры – с 4q21 [29, 30].

Таким образом, можно констатировать, что полногеномный поиск ассоциаций не обнаружил конкретных мутаций, которые являются причиной мигрени, а лишь указывает на корреляцию различной степени последовательности ДНК с проявлениями мигрени. Поэтому представляется перспективным изучение влияния полиморфизма генов на то или иное звено патогенеза, что в дальнейшем должно найти отражение в терапевтических подходах. При этом сложные патогенетические механизмы, включающие изменения со стороны нервной, сердечно-сосудистой и иммунной систем, создают большой диапазон поиска гена мигрени.

В механизмах формирования головной боли при мигрени ключевую роль играет тригеминоваскулярная теория с возникновением асептического нейрогенного воспаления в сосудах оболочек мозга [31]. При воздействии триггерного фактора на периваскулярные афферентные терминалы тройничного нерва генерируется начальная импульсация (рецепторный потенциал), что связано с экспрессией нескольких типов «болевого» ионных каналов: TRPV1 – ванилоидных «транзистентного рецепторного потенциала», активируемых повышенной температурой и некоторыми липидами, TRPA1 – анкириновых «транзистентного рецепторного потенциала», активируемого ацетальдегидом, протончувствительные ASIC и пуриновые P2X3, активируемые внеклеточной АТФ. Последнему предоставляется основное значение начального источника боли [32]. На сегодняшний день роль указанных ионных каналов и, кодирующих их генов, а также возможность их использования в качестве терапевтических мишеней подлежит тщательному изучению. Деполяризация нервных окончаний сопровождается выделением из них мощных вазодилататоров и аллогенных веществ – пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), субстанции P, нейрокинина А и вазоинтестинального пептида [33]. Учитывая большое количество CGRP в нейронах тройничного ганглия, легкое освобождение его в синаптическую щель под влиянием многих триггеров, повышение концентрации в венозной крови во время приступа мигрени и провоцирование атаки введением данного белка, можно предположить доминирующую роль данного медиатора [34]. CGRP вызывает вазодилатацию церебральных сосудов и принимает участие в сенсорной нейротрансмиссии, сенситизируя P2X3-ионные каналы, вследствие чего они могут генерировать сигнал под воздействием внеклеточной АТФ, источником которой могут быть сами нейроны или эндотелий сосудов [32]. CGRP в нейронах мозга кодируется с того же гена на 11p15.2 хромосоме, что и кальцитонин в С-клетках щитовидной железы, путем альтернативного мРНК-сплайсинга. Доказано, что

полиморфизм rs1553005 данного гена (16-bp-делеция первого интрона) ассоциирован с мигренью, а повышение уровня CGRP является биомаркером хронизации мигрени [35, 36].

В процессах сенситизации терминалей тройничного нерва доказано участие фактора транскрипции CREB и регулируемого им нейротрофина BDNF [37]. Белок BDNF необходим для поддержания нейрональной передачи, опосредованно через модуляцию активности AMPA-глутаматных рецепторов обеспечивает баланс глутаматергической и ГАМК-эргичности систем, влияя на проведение болевой чувствительности. С влиянием BDNF на функциональный фенотип тройничного ганглия, связывают возникновение невропатической боли и симптомов алодинии, которые часто сопровождают мигрень [38]. Полиморфизм Met/Met гена BDNF Val66Met, который находится на хромосоме 11q13, связан со снижением секреции BDNF, и соответственно уменьшением нейропластичности в гиппокампе, что приводит к нарушению антиноцицептивного контроля и даже формированию депрессии [39].

Таким образом, опосредованная нейропептидами антидромная активация нервных волокон обуславливает расширение сосудов, увеличение проницаемости сосудистой стенки, протекание белков плазмы, отек сосудистой стенки и участков твердой мозговой оболочки, прилегающих, дегрануляцию тучных клеток, агрегацию тромбоцитов. Ортодромное распространение импульса достигает стволовых и супрануклеарный (таламус, кора) структур мозга, обеспечивает субъективное восприятие боли. В силу анатомических особенностей тройничного нерва боль иррадирует в лобно-глазнично-височную область [40].

Повышение чувствительности к внешним раздражителям и пароксизмальное течение при мигрени обусловлено не только тригеминальной системой, но и центральной нейрональной гипервозбудимостью, в основе которой, так называемая, распространяющаяся корковая депрессия [41]. Распространение волны корковой депрессии сопровождается деполяризацией, повышением внутриклеточного содержания Na^+ , Cl^- , глутамата, оксида азота и АТФ в межклеточном пространстве, что приводит к активации и сенситизации тригеминальных нейронов [42]. Генетическую детерминированность нейрональной гипервозбудимости доказывают результаты молекулярно-биологических исследований семейной гемиплегической мигрени (СГМ). Установлено, что за возникновение 1-го типа СГМ-1 соответствует мутация гена *CACNA1A* на хромосоме 19p13, кодирующей активные P/Q- кальциевых каналов, в результате чего повышается концентрация кальция в синаптической щели, активность NMDA-рецепторов, высвобождение глутамата, CGRP, ацетилхолина [43]. При СГМ-2 установлено нарушение экспрессии гена *ATP1A2* (хромосома 1q23), который контролирует активность Na-K-АТФазы, со снижением концентрации K^+ в межклеточном пространстве [44]. СГМ-3 связывают с мутацией гена *SCN1A* (хромосома 2q24), что приводит к нарушению синтеза α -субъединицы Na-каналов и увеличению содержания внутриклеточного натрия [45, 46].

Понимание происхождения мигрени осложняется тем, что больные СГМ составляют незначительную часть, а установленные мутации генов не подтверждаются при других формах заболевания. Однако, несмотря на разную генетическую детерминированность форм мигрени, им свойственны общие патогенетические механизмы возникновения гипервозбудимости нейронов головного мозга, в основе которых чрезмерное влияние возбуждающих нейромедиаторов. Это подтверждает открытие при полногеномное поиске ассоциаций уже упоминавшихся полиморфизмов rs1835740 и rs11172113, которые влияют на обмен глутамата.

Участие серотонинергической системы в развитии приступа мигрени не подлежит сомнению, однако с открытием вышеуказанных патогенетических механизмов, роль серотонина уже не считается ведущей. Тем не менее, коморбидность мигрени с тревожными состояниями, расстройствами личности и депрессией, увеличение свободного серотонина плазмы в фазу ауры с последующим уменьшением его содержания во время головной боли и эффективность агонистов 5HT₁-рецепторов при купировании мигренозной атаки свидетельствуют о целесообразности изучения влияния генетических факторов на это звено патогенеза. Обнадеживающим выглядело открытие двух полиморфных участков гена переносчика серотонина (HTTLRP), обеспечивающий вывод нейротрансмиттеров с синаптической щели – вариации делеции/вставки в положении 44bp в локусе промотора с

формированием короткого (S) или длинного (L) аллелей и участка «варьируя числа пар повторов»(VNTR) в области второго интрона этого гена [47]. Наличие короткого аллеля HTTLRP проявляется снижением обратного захвата серотонина, но обобщение десяти популяционных исследований в различных странах не выявило достоверной ассоциации полиморфизма этого гена с частотой мигрени или депрессии [48, 49].

Как известно, из 7 популяций серотониновых рецепторов в патогенезе мигрени принимают участие только некоторые подтипы 5HT₁- и 5HT₂-рецепторов, которые локализируются в церебральных сосудах, сенсорном ядре тройничного нерва, гиппокампе и передней коре головного мозга [50]. Установлена связь мигрени с последующими полиморфизмами генов серотонинового рецептора 5-HT_{2A}: замена тимина на цитозин во втором интроне участка 13q14–q21 (локус T102C) и локус A-1438-G в зоне промотера гена [51].

Желание зевнуть в продромальную фазу мигрени, тошнота, рвота, колебания артериального давления при цефалической фазе нападения, по мнению большинства ученых, является следствием активации допаминергической системы. В подтверждение этого, доказана эффективность антагонистов дофаминовых рецепторов для купирования атаки мигрени [52]. Наибольшую роль в происхождении мигрени играют D₂-рецепторы, расположенные в стволовых структурах мозга и участвуют в контроле ноцицептивной информации [53]. Подробно изучен полиморфизм локуса NcoIC/C гена дофаминовых рецепторов 2 типа DRD₂ на 11 хромосоме в области q22–23, который достоверно чаще встречался при мигрени с аурой, тревожностью, депрессией [54]. Продолжаются исследования полиморфного варианта с.2137G>A гена ANKK1, что снижает экспрессию гена DRD₂ и плотность распределения его в мозге. По данным Cevoli A. и соавт., генетическая вариабельность гена дофаминовых рецепторов 4 типа DRD₄ является фактором риска эпизодической мигрени без ауры, но предостерегает от трансформации мигрени в хроническую форму [55]. VNTR полиморфизм с. *948_*87de140 в 3-м участке гена DAT1 (кодирует переносчик дофамина и влияет на высвобождение его в синаптическую щель) может отразиться в снижении эндогенного контроля боли и хронизации мигрени [56]. Не следует также забывать, что активность допаминергической системы модулируется серотонинергической системой, поэтому гиперчувствительность рецепторов дофамина может быть вторичной и обусловлена снижением уровня серотонина в ЦНС [57].

Наиболее изученным в развитии мигрени является ген MTHFR, расположенный на хромосоме 1 (1p36.3) и кодирующий фермент 5,10-метилентерагидрофолат редуктазу (МТГФР), который катализирует один из этапов преобразования гомоцистеина в метионин. Замена цитозина (C) на тимин (T) в позиции 677 этого гена приводит к дефекту фермента МТГФР и развитием гипергомоцистеинемии. По данным исследований, в разных странах мира, генотип TT гена MTHFR встречается достоверно чаще среди больных мигренью, чем в общей популяции: в Японии – в 40,9 % больных мигренью с аурой и 20,3 % – больных мигренью без ауры [58], в Европе – в 26,6 % лиц с мигренью с аурой и в 25,5 % – лиц с мигренью без ауры, в Турции и Австралии только у пациентов с мигренью с аурой – 33,8 % и 19,0 % соответственно [59]. Производные гомоцистеина являются агонистами NMDA-рецепторов, поэтому это приводит к гипервозбудимости нейронов коры головного мозга и сенситизации ноцицептивных рецепторов твердой мозговой оболочки [60]. Кроме того гомоцистеин повреждает эндотелий сосудистой стенки и приводит к высвобождению оксида азота, что проявляется изменением сосудистого тонуса и свертывания крови [61]. Рибофлавин влияет на метаболизм гомоцистеина, что объясняет его эффективность в профилактике мигрени среди больных с установленным полиморфизмом гена MTHFR [62]. Важно, что генотип TT гена MTHFR является предиктором рефракторности мигрени к фармакотерапии [63]. Однако следует отметить, что некоторые независимые исследования не подтверждают достоверной ассоциации мутации гена MTHFR с мигренью [64].

Коморбидность мигрени с цереброваскулярными заболеваниями, повышение риска возникновения инфарктов головного мозга, особенно при мигрени с аурой, в определенной степени объясняется гипергомоцистеинемией. Кроме этого имеются данные о связи полиморфизма генов системы гемостаза и ренин-ангиотензиновой системы с развитием мигрени [65, 66, 67]. У больных мигренью встречаются мутации, имеющие первостепенное значение в возникновении тромбофилии и ассоциированных с ней заболеваниями (тромбозы, тромбоэмболии, ишемические инсульты), а именно: гена лейденского фактора

(коагуляционный фактор V) F5R506Q – замена гуанина на аденин в положении 1691G>A (R506Q) на 1q24.2 хромосомы; гена протромбина (коагуляционный фактор II) F2G20210A – замена гуанина на аденин в положении 20210 регуляторного участка гена на 11p11.2 хромосомы; гена тромбоцитарного гликопротеида GPIIb/IIIa GP1BAT(-5)C – замена тимина на цитозин в 5-нетранслирующем участке (типичной последовательности нуклеотидов Kozak) на 17p12–13 хромосомы; гена VII коагуляционного фактора FVIIIR353Q – замена гуанина на аденин в 353 кодоне 13q34 хромосомы и гена фибриногена FGB G(-455)A – замена гуанина на аденин в позиции -455 на 4q31.3 хромосомы [68, 69].

С участием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в синтезе катехоламинов и метаболизме субстанции P, связывают влияние ренин-ангиотензиновой системы на возникновение мигрени и депрессии, что подтверждается эффективностью ингибиторов АПФ в профилактическом лечении мигрени. Полиморфные варианты гена ACE I/D характеризуются включением (I) или делецией (D) фрагмента последовательности из 287 нуклеотидов в интроне 16 этого гена на хромосоме 17q23 (rs1799752). Аллель D связан с повышением концентрации свободного АПФ в плазме крови, соответственно, у носителей генотипа ACE-D/D выше риск возникновения мигрени (особенно с аурой) и более тяжелое течение заболевания [70, 71].

Во многих исследованиях, в подтверждение теории нейрогенного воспаления, доказано тесное взаимодействие нейроэндокринных и иммунных механизмов в формировании цефалгического синдрома, опосредованное прежде всего цитокинами, которые вырабатываются в мозге клетками микроглии, астроцитами и олигодендроцитами [72]. Так, у больных мигренью во время приступа зафиксировано повышение содержания ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ФНО- β , которые повышают активность гипоталамо-гипофизарной системы, увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера, усиливают NMDA- и AMPA- рецепцию, увеличивая частоту и амплитуду спонтанных возбуждающих постсинаптических потенциалов, то есть сенсibiliзируют ноцицептивные нейроны [73]. Известно, что наличие полиморфного варианта гена C(-889)T на 2q13 хромосомы вызывает повышение продукции ИЛ-1 α , с чем связано начало приступов мигрени с аурой более чем на 10 лет раньше [74]. Полиморфизм гена ФНО- α -308G>A на 6p21.3 хромосомы (замена гуанидина на аденин приводит к повышению экспрессии гена) также имеет ассоциации с возникновением мигрени [75, 76].

Преимущественная распространенность мигрени среди женщин (4:1), зависимость возникновения приступов от менструального цикла, уменьшение частоты атак во время беременности и после менопаузы наталкивает на необходимость изучения влияния женских половых гормонов на возникновение мигрени. Наличие плотного представительства эстрогеновых рецепторов в коре, лимбической системе, гипоталамусе и стволовых структурах (центральное серое вещество, моноаминергический ядра, тригеминального ядро) обуславливает регулирующее воздействие эстрогенов на геномные, внутриклеточные и другие механизмы нейропластичности [77]. Эстрадиол увеличивает высвобождение ГАМК в синаптическую щель, снижает чувствительность ванилоидного рецептора (TRPV1), ингибирует обратный захват серотонина в гипоталамусе, модулирует активность NMDA-глутаматных рецепторов, а также индуцирует экспрессию генов факторов роста нервов (нейротрофинов 3 и 4) и нейротрофных фактора мозгового происхождения (BDNF) [78]. Благодаря этим механизмам эстрогены влияют на процессы нейрональной возбудимости, регуляции сосудистого тонуса и болевой трансмиссии, что имеет значение в экзacerbации мигренозной головной боли. Установлено, что резкое снижение уровня эстрогенов в лютеиновую фазу менструального цикла является мощным триггером развития приступа мигрени. Schurks M. и соавторы установили ассоциации с мигренью мононуклеотидных замен гена ESR-1594G>A (экзон 8) и 325C>G (экзон 4) на 6q25.1 хромосомы, влияющие на экспрессию эстрогеновых рецепторов [14].

Таким образом, результаты исследований последних лет свидетельствуют о нескольких генетических составляющих различных типов мигрени, условно разделяя на мультифакторную форму, в развитии которой задействовано большое количество генов, и моногенную (например, семейная гемиплегическая мигрень). Кроме того, различные показатели распространенности мигрени среди населения во многих популяционных исследованиях можно объяснить не только разным размером выборок, но и

географическими и этническими особенностями генофонда. Поэтому перспективным представляется дальнейшее изучение полиморфизма генов в обособленных или определенным образом скомпонированных группах по клиническому течению мигрени, то есть выделение «ендофенотипов».

Примечания:

1. World Health Organization. Atlas of Headache disorders and resources in the World. 2011. Geneva: WHO, 2011. 69 p.
2. Амелин А.В. Мигрень (патогенез, клиника и лечение) / А.В. Амелин, Ю.Д. Игнатов, А.А. Скоромец. Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001. 200 с.
3. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide / L.J. Stovner, K. Hagen, R. Jensen [et al.] // *Cephalalgia*. 2007. Vol. 27. P. 193–210.
4. Данилов А.Б. Роль пола и гендера при мигрени и головной боли напряжения (клинико-психонейрофизиологическое исследование): автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук. М., 2007. 32 с.
5. Азимова Ю.Э. Генетика мигрени / Ю.Э. Азимова, Г.Р. Табеева, Е.А. Климов // *Анналы неврологии*. 2008. № 2. С. 41–47.
6. Russell M.B. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management / M.B. Russell, A. Ducros // *Lancet Neurol*. 2011. Vol. 10. P. 457–470.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia*. 2013. Vol. 33 (9). P. 629–808. doi: 10.1177/0333102413485658.
8. Rasmussen B.K. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study / B.K. Rasmussen, J. Olesen // *Cephalalgia*. 1992. Vol. 12. P. 221–228.
9. Гафурова М.Р. Особенности клиники и течения мигрени беременных / М.Р. Гафурова // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2010. № 1. С. 40–43.
10. Bigal M.E. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine / M.E. Bigal, R.B. Lipton // *Neurologic Clinics*. 2009. Vol. 27 (2) P. 321–334.
11. Natoli J.L. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review / J.L. Natoli, A. Manack, B. Dean [et al.] // *Cephalalgia*. 2010. Vol. 30 (5). P. 599–609.
12. Карпова М.И. Факторы хронизации головных болей / М.И. Карпова, Ю.С. Шамуров, А.В. Зуева // *Бюллетень сибирской медицины*. 2010. № 4. С. 101–116.
13. Goadsby P.J. Hargreaves R. Refractory migraine and chronic migraine: pathophysiological mechanisms / P.J Goadsby // *Headache*. 2008. Vol. 48. P. 1399–1406.
14. Schurks M. Sex hormone receptor gene polymorphisms and migraine: a systematic review and meta-analysis / M. Schurks, P.M. Rist, T. Kurth // *Cephalalgia*. 2010. Vol. 30 (11). P. 1306–1328.
15. Ischemic stroke and active migraine / D. Milhaud, J. Bogousslavsky, G. Van Melle [et al.] // *Neurology*. 2001. Vol. 57. P. 1805–1811.
16. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts / A.I. Scher, L.S. Gudmundsson, S. Sigurdsson [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. 2009. Vol. 301 (24). P. 2563–2570.
17. Schwedt T.J. The migraine association with cardiac anomalies, cardiovascular disease, and stroke / T.J. Schwedt // *Neurologic Clinics*. 2009. Vol. 27. P. 513–523.
18. Табеева Г.Р. Рефрактерная мигрень: от патогенеза к рациональной терапии / Г.Р. Табеева // *Российский журнал боли*. 2010. 18 (16). С. 981–985.
19. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: Proposed criteria / E.A Schulman, A.E Lake, P.J Goadsby [et al.] // *Headache*. 2008. Vol. 48. P. 778–782.
20. Association between CYP2C19 polymorphism and depressive symptoms / S.C Sim, L. Nordin, T.M Andersson [et al.] // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010. Vol. 153 (6). P. 1160–1166.
21. Genome-wide association study of migraine implicates common susceptibility variant on 8q22.1 / V. Anttila, H. Stefansson, M. Kallela [et al.] // *Nature Genetics*. 2010. V. 42 (10). P. 869–873.
22. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population / D.I Chasman, M. Schürks, V. Anttila [et al.] // *Nature Genetics* 2011 V. 43

(7). P. 695–698.

23. Meta-analysis of genome-wide association for migraine in six population-based European cohorts / L. Ligthart, B. de Vries, A.V. Smith [et al.] // *European Journal Of Human Genetics Impact Factor*. 2010. V. 19 (8). P. 901–907.

24. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura / T. Freilinger, V. Anttila, B. de Vries [et al.] // *Nature Genetics*. 2012. Vol. 44. P. 777–782.

25. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine / V. Anttila, B.S. Winsvold, P. Gormley [et al.] // *Nature Genetics*. 2013. V. 45 (8). P. 912 – 917.

26. Membrane-type matrix metalloproteinase-3 regulates neuronal responsiveness to myelin through Nogo-66 receptor 1 cleavage / G.B. Ferraro, C.J. Morrison, C.M. Overall [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. 2011. V. 286 (3). P. 1418–1424.

27. Fimia G.M. A family of LIM-only transcriptional coactivators: tissue-specific expression and selective activation of CREB and CREM / G.M Fimia, D. De Cesare, P. Sassone-Corsi // *Molecular and Cellular Biology*. 2000. V. 20. P. 8613–8622.

28. Replication and meta-analysis of common variants identifies a genome-wide significant locus in migraine / A.L. Esserlind, A.F. Christensen, H. Le [et al.] // *European Journal of Neurology*. 2013. V. 20 (5). P. 765 – 772.

29. Genetic biomarkers for migraine / B. De Vries, J. Haan, R.R. Frants [et al.] // *Headache*. 2006. V.46. P.1059–1068.

30. Migraine: a complex genetic disorder / M. Wessman, G.M. Terwindt, M. Kaunisto [et al.] // *Lancet Neurol*. 2007. V. 6. P. 521–532.

31. Moscowitz M.A. Pathophysiology of headache – past and present / M.A. Moscowitz // *Headache*. 2007. Vol. 47 (1). P. 58–63.

32. Delayed upregulation of ATP P2X3 receptors of trigeminal sensory neurons by calcitonin gene-related peptide / E. Fabbretti, M. D’Arco, A. Fabbro [et al.] // *Journal Neuroscine*. 2006. Vol. 26 (23). P. 6163 – 6171.

33. Goadsby P.J. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of human during migraine headache / P.J. Goadsby, L. Edvinsson, R. Ekman // *Annals Neurology*. 1990. Vol. 28. P. 183 – 187.

34. Гиниатуллин Р.А. Нейрофизиологические механизмы мигрени и принципы патогенетического лечения / Р.А. Гиниатуллин // *Казанский медицинский журнал*. 2011. № 5. С.728–735.

35. Association study of calcitonin gene-related polypeptide-alpha (CALCA) gene polymorphism with migraine / S. Menon, J. Buteri, M. Roy [et al.] // *Brain Research*. 2011. Vol. 1378. P. 119–124.

36. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine / E. Cernuda-Morollón, D. Larrosa, C. Ramón [et al.] // *Neurology*. 2013. Vol. 81 (14). P. 1191–1196.

37. Chen M. Kinetics of Norepinephrine- and Serotonin-Induced BDNF Release in Cultured Embryonic Hippocampal Neurons / M. Chen, A. Russo-Neustadt // *Neuroscience & Medicine*. 2013. Vol. 4. P. 194–207.

38. Галкина Г.А. Мозговой нейротрофический фактор: патогенетическая связь с неврологическими расстройствами на фоне нарушения углеводного обмена (от эксперимента к клинике) / Г.А. Галкина, А.А. Афонин, Н.В. Морозова // *Сахарный диабет*. 2006. №3. С. 65–68.

39. Шкловский В.М. Полиморфизм Val66Met BDNF у больных с высоким риском летальности в результате инсультов и тяжелой черепно-мозговой травмы / В.М. Шкловский, В.Б. Вильянов, Ю.А. Фукалов // *Молекулярная медицина*. 2013. №1. С. 46 – 50.

40. Hypothalamic activation inspontaneous migraine attacks / N. Fabre, P. Payoux, F. Chollet [et al.] // *Headache*. 2007. Vol. 47. P. 1418–1426.

41. Сергеев А.В. Центральная нейрональная гипервозбудимость – предрасположенность к мигрени / А.В. Сергеев, Г.Р. Табеева, Ю.Э. Азимова // *Российский журнал боли*. 2010. №2 (27). С. 3–11.

42. Cutrer F.M. Pathophysiology of migraine / F.M. Cutrer // *Seminars in Neurology*. 2010. Vol. 30. P. 120 – 130.

43. Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity / D.R. Nyholt, R.A. Lea, P.J. Goadsby. [et al.] // *Neurology*. 1998. V. 50. P. 1428–1432.
44. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na/K pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2 / M. De Fusco, R. Marconi, L. Silvestri. [et al.] // *Nature Genetics*. 2003. V.33. P. 192–196.
45. Dichgans M. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine / M. Dichgans, T. Freilinger, G. Eckstein // *Lancet*. 2005. V.336. P. 371–377.
46. Meamar R. Thr698Thr (nt2369) polymorphism on CACNA1A gene and head pain severity in familial migraine / R. Meamar, N. Soltani, N. Mohammadi // *Journal of research in medical sciences*. 2013. Vol. 18 (1). P. 11–14.
47. Schurks M. STin2 VNTR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: pooled and meta-analyses / M. Schurks, P.M. Rist, T. Kurth // *Journal of Headache and Pain*. 2010. Vol. 11. P. 317–326.
48. Wieser T. No Influence of 5-HTTLPR Gene Polymorphism on Migraine Symptomatology, Comorbid Depression, and Chronification / T. Wieser, K. Dresler, S. Evers // *Headache*. 2010. V. 50 (3). P. 420–430.
49. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide / B. Bondy, A. Erfurth, S. de Jonge [et al.] // *Molecular Psychiatry*. 2000. V. 5. P. 193–195.
50. Peroutka S.J. Developments in 5-hydroxytryptamine receptor pharmacology in migraine / S.J. Peroutka // *Neurologic Clinics* 1990. V. 8 (4). P. 829–839.
51. Association of the T102C polymorphism of 5-HT2A receptor gene with aura in migraine / M.E. Erl, H. Herken, M. Yilmaz [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. 2001. V. 188. P. 99–101.
52. Platelet levels of dopamine are increased in migraine and cluster headache / G. D'Andrea, F. Granella, F. Perini [et al.] // *Headache*. 2006. Vol. 46. P. 585–591.
53. Akerman S. Dopamine and migraine: biology and clinical implications / S. Akerman, P.J. Goadsby // *Cephalalgia*. Vol. 27. P. 1308–1314.
54. Comorbid migraine with aura, anxiety, and depression is associated with dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles / S.J. Peroutka, S.C. Price, T.L. Wilhoit [et al.] // *Molecular Medicine*. 1998. V. 4 (1). P. 14–21.
55. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse / A. Cevoli, M. Mochi, C. Scapoli [et al.] // *Europe Journal Neurology*. 2006. Vol. 13. P. 1009–1013.
56. Distribution of the 3'VNTR polymorphism in the human dopamine transporter gene in world populations / R.J. Mitchell, S. Howlett, L. Earl [et al.] // *Human Biology*. 2000. Vol. 72 (2). P. 295–304.
57. Podder A. Human Dopamine Receptors Interaction Network (DRIN): A systems biology perspective on topology, stability and functionality of the network / A. Podder, N. Jatana, N. Latha // *Journal of Theoretical Biology*. 2014. Vol. 357. P. 169 – 183.
58. The homozygous C677 mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine / H. Kowa, K. Yasui, T. Takeshima [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. 2000. V.96. P. 762–764.
59. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura / R.A. Lea, M. Ovcacic, J. Sundholm [et al.] // *BMC Medicine*. 2004. V.2. P. 1741–1750.
60. MTHFR T677 homozygosis influences the presence of aura in migreneurs / A. Oterino, N. Valle, Y. Bravo [et al.] // *Cephalalgia*. 2004. V.24. P. 491–494.
61. Migraine Mediates the Influence of C677T MTHFR Genotypes on Ischemic Stroke Risk with a Stroke-Subtype Effect / A. Pezzini, M. Grassi, E. Del Zotto [et al.] // *Stroke*. 2007. Vol. 38. P. 3145–3151.
62. MTHFR C677T Polymorphism and Migraine Risk: A Meta-Analysis / R. Liu, P. Geng, M. Ma [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. 2014. Vol. 336. P. 68–73.
63. Полиморфизм гена MTHFR при рефрактерной мигрени / Ю.Э. Азимова, М.И. Мещерина, А.В. Сергеев [и др.] // *Российский журнал боли*. 2011. № 2. С. 8–8.

64. Testing of variants of the MTHFR and ESR1 genes in 1798 Finnish individuals fails to confirm the association with migraine with aura / M. Kaunisto, M. Kallela, E. Hamalainen [et al.] // *Cephalalgia*. 2006. Vol. 26 (12). P. 1462–1472.
65. Морозова О.Г. Мигрень і церебральний інсульт: коморбідність та необхідність превентивної терапії / О.Г. Морозова. // *Ліки України*. 2011. №9 (155). С. 94–96.
66. Migraine and coronary artery disease: An updated open study on the genetic polymorphism / V. Pizza, E. Lamaida, A. Agresta [et al.] // *Research Signpost*. 2013. Vol. 37/661 (2). P. 211–221.
67. Schurks M. MTHFR 677C>T and ACED/I Polymorphisms in Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Schurks, P.M Rist, T. Kurth // *Headache*. 2010. V. 50 (4). P. 588–599.
68. Migraine and Genetic Polymorphisms: An Overview / V. Pizza, A. Agresta, An. Agresta [et al.] // *The Open Neurology Journal*. 2012. V.6. P.65–70.
69. Role of factor XIII (Val 34 Leu) polymorphism in patients with migraine / J.A. Iniesta, J. Corral, R. Gonza-Conejero [et al.] // *Cephalalgia*. 2001. Vol. 8. P. 837–841.
70. Joshi G. Role of the ACE ID and MTHFR C677T polymorphisms in genetic susceptibility of migraine in a north Indian population / G. Joshi, S. Pradhan, B. Mittal // *Journal Neurology Scientific*. 2009. Vol. 277. P. 133–137.
71. ACE D/I polymorphism, migraine, and cardiovascular disease in women / M. Schurks, R.Y. Zee, J.E. Buring // *Neurology*. 2009. Vol. 72. P. 650–656.
72. Карпова М.И. Изучение уровня цитокинов у больных мигренью и головной болью напряжения / М.И. Карпова // *Цитокины и воспаление*. 2011. Т. 10. №1. С. 32–36.
73. Карпова М.И. Распространенность клинических проявлений патологии иммунной системы у больных первичными головными болями / М.И. Карпова // *Бюл. сибирской медицины*. 2009. №1 (2). С. 32–36.
74. Cytokine polymorphism in patients with migraine: some suggestive clues of migraine and inflammation / I.A. Yilmaz, A. Ozge, M.E. Erdal [et al.] // *Pain Medicine*. 2010. Vol. 11 (4). P. 492–497.
75. TheTNF- α -308G/A polymorphism is associated with migraine risk: A meta-analysis. / L. Gu, Y. Yan, J. Long // *Experimental and therapeutic medicine*. 2012. Vol. 3 (6). P. 1082–1086.
76. Schürks M. Tumor Necrosis Factor Gene Polymorphisms and Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Schürks, P.M. Rist, R.Y.L. Zee // *Cephalalgia*. 2011. Vol. 31 (13). P. 1381–1404.
77. Association of progesterone receptor with migraine associated vertigo / H. Lee, L. Sininger, C. Joanna [et al.] // *Neurogenetics*. 2007. Vol 8. P. 195–200.
78. The BDNF Val66Met polymorphism impairs NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in the hippocampus / A. Ninan, R.G. Bath, R. Peres-Castro [et al.] // *Journal of Neuroscience*. 2010. Vol. 30 (26). P. 8866–8870.

УДК 616.857–036.22 (477.52)

Перспективы поиска гена мигрени (Обзор литературы)

Дмитрий Дмитриевич Сотников

Сумский государственный университет, Украина
40007, Украина, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
E-mail: dmitry.sotnikoff@rambler.ru

Аннотация. Мигрень – одна из наиболее частых причин головной боли, которая встречается по обобщенным мировым данным у 16–18 % людей. Не вызывает сомнений генетическая предрасположенность к возникновению данного заболевания, однако выявить определенный «ген мигрени» до сих пор не удалось. Целью настоящего обзора является систематизация современных научных открытий по проблеме генетики и этиопатогенеза

мигрени, а также обсуждение спорных вопросов и перспективных путей их разрешения. Представлен анализ последних трех масштабных исследований GWAS (genome-wide association studies), направленных на полногеномный поиск ассоциаций мигрени с определенными последовательностями ДНК. В результате установлены однонуклеотидные полиморфизмы генов в 12 локусах, которые имели достоверную ассоциацию с мигренью. Среди них наиболее значимыми, как при мигрени без ауры, так и с аурой оказались rs11172113, rs2651899 та rs10166942. Вместе с тем большое внимание уделено более перспективному, по нашему мнению, направлению поиска полиморфизма генов, основаному на патогенетических механизмах развития мигренозной головной боли.

Ключевые слова: мигрень; патогенез; полиморфизм генов; ассоциация; нейрогенное воспаление; наследственность; медиатор; рецептор; распространяющаяся корковая депрессия; тройничный нерв.