МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени М.В.ЛОМОНОСОВА БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

КОНДРАТЬЕВА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА

ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПАТОГЕНЕЗА МИГРЕНИ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика

Научный руководитель:

доктор биологических наук, доцент Климов Евгений Александрович

МОСКВА 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
введение	6
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Мигрень	13
1.1.1. Краткая историческая справка	13
1.1.2. Классификация мигрени	13
1.1.3. Эпидемиология	14
1.1.4 Эпидемиология мигрени в России	15
1.1.5. Клинические проявления	16
1.1.6. Этиология и патогенез	18
1.1.7. Генетика мигрени	24
1.1.8. Коморбидные нарушения мигрени	25
1.1.9. Лекарственный абузус	27
1.2. Молекулярно-генетические исследования мигрени	
1.2.1. Моногенные мигренозные синдромы	29
1.2.2. Ассоциативные исследования	32
1.2.3. Полногеномные ассоциативные исследования	35
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1. Пациенты	40
2.2. Выделение ДНК.	41
2.3. Проведение ПЦР.	41
2.4. Расщепление ДНК эндонуклеазами рестрикции	43
2.5. Детекция продуктов амплификации в 2%-ном агарозном геле	44
2.6. Проведение ПЦР в реальном времени	44
2.7. Статистическая обработка	45
2.8. Построение схем сигнальных путей	46
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	
3.1. Поиск в базах данных научной литературы генов, ассоциир мигренью	
3.2. Гипотетические схемы сигнальных путей мигрени	54

3.2.1. Гипотетические схемы сигнальных путей патогенеза семейной гемиплегической мигрени
3.2.2. Гипотетические схемы сигнальных путей классической мигрени
3.3. Поиск ассоциаций генов ACE, BDNF, CCK, CCKAR, CCKBR, CGRP, DBH, MTDH MTHFR, MTR, NOS1, NOS2, NOS3 и SNAP25 с мигренью
3.3.1. Определение частот генотипов и аллелей в выборке пациентов и случайной выборке
3.3.2. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов исследуемых генов с мигренью79
3.3.3. Выявление и анализ ассоциированных с мигренью комплексных генотипов исследуемых генов
ВЫВОДЫ102
Список использованной литературы
Приложения130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БД – база данных

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБН – головная боль напряжения

МА – мигрень с аурой

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

МО, МбА – мигрень без ауры

НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НМДА – N-метил-d-аспартат

ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

РВ-ПЦР – ПЦР в реальном времени

РКД – распространяющаяся корковая депрессия

СГМ (FHM) – семейная гемиплегическая мигрень (familial hemiplegic migraine)

ТГВС – тригеминоваскулярная система

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

5-НТ – 5-гидроокситриптамин (серотонин)

ACE - angiotensin converting enzyme (ангиотензинпревращающий фермент)

BDNF – brain derived neurotrophic factor (нейротрофический фактор головного мозга)

ВТ-А – ботулинический токсин типа А

CADASIL – Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией)

CALCA – calcitonin-related polypeptide alpha (связанный с кальцитонином полипептид альфа)

CBS – cystathionine β-synthase (цистатионин β-синтаза)

ССК (ХЦК) – cholecystokinin (холецистокинин)

ССКАR – рецептор холецистокинина 1-го типа

ССКВR – рецептор холецистокинина 2-го типа

CGRP – calcitonin gene-related peptide (кальцитонингенсвязанный пептид)

CHARIOT – cerebral hereditary angiopathy with vascular retinopathy and internal organ dysfunction (церебральная наследственная ангиопатия с сосудистой ретинопатией и внутренней дисфункцией органов)

CI – доверительный интервал (Confidence Interval)

СТН – цистатионин у-лиаза

DBH – dopamine beta-hydroxylase (дофамин бета-гидроксилаза)

FASPS – familial advanced sleep-phase syndrome (пациенты с синдромом семейной расширенной фазы сна)

FHM – familial hemiplegic migraine (семейная гемиплегическая мигрень)

GWAS – genome-wide association study (полногеномное ассоциативное исследование)

ICHD – international center for human development (международный центр развития человека)

IHS – international headache society (международное общество головной боли)

MAF – (minor allele frequency) частота минорного аллеля

MELAS – Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз и инсульт-подобные эпизоды)

MTDH – metadherin (метадхерин)

MTHFR – methylenetetrahydrofolate reductase (метилентетрагидрофолатредуктаза)

MTR – methionine synthase (метионин синтаза)

NO - оксид азота

NOS1 – nitric oxide synthase 1 (neuronal)

NOS2 – nitric oxide synthase 2, inducible

NOS3 – nitric oxide synthase 3 (endothelial cell)

OR – отношение шансов (Odds Ratio)

SAM - S-аденозилметионин

SHM – sporadic hemiplegic migraine (спорадическая гемиплегическая мигрень)

SNAP25 – synaptosomal-associated protein 25 (ассоциированный с синаптосомами белок 25)

SNV – single nucleotide variation (однонуклеотидная вариация)

STR – short tandem repeat (короткий тандемный повтор)

TNF- α – tumor necrosis factor-alpha (фактор некроза опухоли – альфа)

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, мигрень является одной из ведущих причин потери трудоспособности (9 место), сопоставимой с такими заболеваниями как онкологическая патология, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др. В женской популяции показатель потери трудоспособности от мигрени занимает 3 место. По данным эпидемиологических исследований, распространенность мигрени в мире за 1 год среди взрослого населения составляет в среднем от 10.2% (Stovner et al., 2007) до 14.7% (Steiner et al., 2013). В России цифры распространенности мигрени превышают мировые показатели почти в 1.5-2 раза – 20.3%, а ежегодные косвенные расходы (потеря дней трудоспособности) по причине первичных головных болей составляют 22.8 млрд долларов США (1.75% от валового внутреннего продукта России) (Ауzenberg et al., 2014). Таким образом, мигрень является не только медицинской, но и значимой экономической проблемой.

До сих пор диагноз «мигрень» является исключительно клиническим, и любые диагностические тесты направлены лишь на исключение других причин головной боли (Амелин и др., 2011; Осипова и др., 2012, 2014). Существуют и проблемы терапии мигрени - несмотря на наличие на рынке, как традиционных анальгетиков, так и специфических противомигренозных препаратов, терапия пациентов с мигренью все еще недостаточно эффективна. Так, специфические противомигренозные средства – триптаны – купируют лишь два приступа из трех, а средства для профилактики мигренозных атак считаются эффективными, если снижают частоту атак на 50% и более. Значимой клинической проблемой является хронификация приступов мигрени и развитие хронической ежедневной головной боли, которая возникает у 1% пациентов в год (Каtzarava and Limmroth, 2006). При этом около 10% пациентов с мигренью в популяции и 40-60% пациентов, обращающихся в специализированные центры головной боли, являются резистентными к стандартной терапии (Loder, 2009). Эти пациенты являются наиболее трудными в ведении, а их лечение является наиболее затратным.

Соответственно, поиск биомаркёров мигрени, подтверждающих данный диагноз, а не опровергающих другие, является ведущим вектором в данном научном направлении.

В настоящее время роль наследственного фактора в развитии мигрени не вызывает сомнения. Родственники пациентов с мигренью страдают от этого заболевания достоверно чаще, чем в общей популяции (Russell and Olesen, 1993). С помощью популяционных исследований семей с мигренью показано повышение в 1.5 раза риска развития заболевания у ближайших родственников (Russell and Olesen, 1995; Stewart et al., 1997).

Изучение генетики мигрени началось с исследования ее моногенных форм. В настоящее время выделены пять типов семейной гемиплегической мигрени (Ophoff et al., 1996; De Fusco et al., 2003; Dichgans et al., 2005; Suzuki et al., 2010; Freilinger et al., 2010). Молекулярно-генетический анализ пяти генов семейной гемиплегической мигрени позволяет со 100% вероятностью поставить диагноз и предсказать тяжесть течения этого заболевания. Однако изучение этих генов в популяции пациентов с классической мигренью с аурой и мигренью без ауры не дало результатов. Одним из подходов изучения мигрени является проведение ассоциативных исследований генов-кандидатов, способных повышать риск заболевания или определять особенности его течения. Показана роль многих генов, в частности регулирующих активность серотонинергической и дофаминергической систем, уровень женских половых гормонов и т.д.

В настоящее время исследовательские работы по поиску генов-кандидатов предрасположенности к мигрени активно продолжаются. В 2010 году началась новая эра изучения генетики мигрени — было закончено первое полногеномное исследование (GWAS), которое выявило мутацию в регуляторной последовательности гена *МТDH* (регулятор транскрипционной активности гена белка-транспортера глутамата *EAAT-2*) (Anttila et al., 2010). Тем не менее, данный ген не оказывал значимого влияния на формирование клинической картины самой мигрени (Esserlind et al, 2011).

Изучение потенциальных биохимических маркёров мигрени (белков и малых молекул) — также не показало однозначных результатов. Отмечено изменение уровня некоторых основных медиаторов при мигрени (Loder and Rizzoli, 2006; Durham and Papapetropoulos, 2013). Однако эти изменения по большей части выявлены в период приступа и не могут претендовать на роль инициирующих процесс молекул, т.к. являются скорее последствием приступа, а не его причиной.

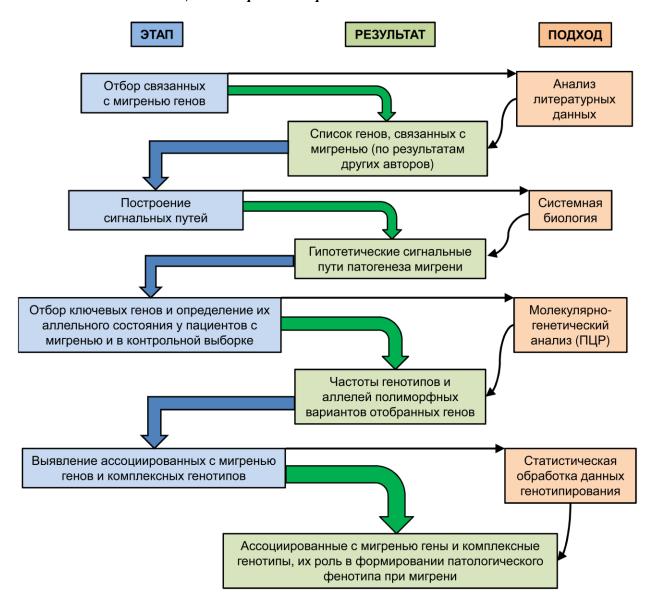
Таким образом, современное состояние научных знаний в области молекулярной природы мигрени не дает полного понимания причинно-следственной связи ее патогенеза. Тем не менее, накоплен большой объем информации по патогенезу мигрени: более 30 тысяч статей в базе NCBI. Поэтому, представляется разумным вывод, что на сегодняшний день единственным адекватным подходом для изучения молекулярных механизмов патогенеза мигрени является анализ имеющейся литературы с использованием современных программных средств построение сигнальных путей И схем межмолекулярных взаимодействий на основе данных литературы с последующей экспериментальной проверкой молекулярно-генетических и биохимических изменений у пациентов с мигренью.

Целью данного исследования является характеристика молекулярно-генетических маркёров патогенеза мигрени с использованием схем сигнальных путей развития заболевания и ассоциативных исследований ключевых генов.

В рамках диссертационной работы решались следующие задачи:

- 1) Обработать имеющиеся в мировой литературе данные и определить список генов и белков, связанных с мигренью. На основании литературных данных построить схемы гипотетических сигнальных путей межмолекулярных взаимодействий, описывающие формирование приступа мигрени. Исходя из полученной информации, выбрать гены и функциональные полиморфные варианты в них для дальнейшего молекулярногенетического анализа.
- 2) Определить частоты генотипов и аллелей полиморфных сайтов в отобранных генах в выборке пациентов с мигренью и в контрольной выборке, провести поиск ассоциаций исследуемых замен с мигренью.
- Провести поиск ассоциаций комплексных генотипов исследуемых генов с мигренью.
- 4) Соотнести выявленные ассоциации с изменениями в сигнальных путях, приводящих к формированию мигренозного приступа.

Общий план работы представлен в виде схемы:



Степень обоснованности научных результатов

- Экспериментальная часть работы (выделение ДНК, ПЦР, гельэлектрофорез) сделана на сертифицированном оборудовании. Генотипирование с использованием ПЦР-ПДРФ проводилось в двух повторностях в случаях неоднозначной трактовки результатов. Генотипирование с использованием ПЦР в реальном времени проводилось в двух повторностях для всех образцов.
- Выбор исследуемых генов основан на анализе функций этих генов и их возможной роли в патогенезе мигрени; выбор полиморфных вариантов исследуемых генов основан на литературных данных.

- Частоты аллелей генов, исследованных в работе, в контрольной выборке соответствуют частотам минорных аллелей, представленных в NCBI (данные проекта 1000 Геномов), что свидетельствует о корректности полученных результатов.
- Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась с использованием признанных программ.
- Схемы сигнальных путей межмолекулярных взаимодействий строились с использованием курируемой базы данных ResNet11 и коммерческой программы PathwayStudio 9.0 (Elsevier).

Положения, выносимые на защиту

- 147 генов, отобранных в результате анализа литературы, имеют связь с мигренью.
- Построенные уникальные схемы сигнальных путей межмолекулярных взаимодействий описывают возможные молекулярные механизмы патогенеза заболевания.
- Полиморфные варианты генов *CCKAR* (rs1800857 генотипы CT+CC), *CCKBR* (rs1805000 генотипы CT+TT), *MTHFR* (rs1801133 генотипы CT+TT), *NOS3* (rs2070744 генотип CC) и *ACE* (rs4646994 генотипы II+ID) имеют статистически значимые ассоциации с мигренью.
- Выявленные комплексные генотипы подтверждают значительный вклад в развитие заболевания аллеля С гена *ССКАR* (rs1800857), увеличивающего риск развития в 21 раз.
- Результаты экспериментальных и биоинформационных исследований свидетельствуют в пользу дофаминовой теории патогенеза мигрени.

Научная новизна работы

- 1. Настоящее исследование генетических факторов при мигрени является первым и пока единственным исследованием такого рода в России. Впервые построены схемы молекулярных сигнальных путей патогенеза мигрени, описывающие механизмы развития заболевания.
- 2. Впервые определены частоты генотипов и аллелей замен в генах *ACE*, *BDNF*, *CCK*, *CCKAR*, *CCKBR*, *CGRP*, *DBH*, *MTDH*, *MTHFR*, *MTR*, *NOS1*, *NOS2*, *NOS3* и *SNAP25* у пациентов, страдающих мигренью, и контрольной группы, проживающих в Москве и Московской области.

- 3. Впервые проведён поиск ассоциаций SNV в генах *CCK*, *CCKAR*, *CCKBR*, *SNAP25* у пациентов, страдающих мигренью.
- 4. Впервые найдены статистически значимые ассоциации с мигренью для полиморфных вариантов генов *CCKAR* (rs1800857 аллель C), *CCKBR* (rs1805000 аллель T). Подтверждены ассоциации замен в генах *MTHFR* (rs1801133 аллель T), *NOS3* (rs2070744 генотип CC) и *ACE* (rs4646994 аллель I) с мигренью для популяции из Москвы и Московской области.
- 5. Основная роль в развитие мигрени отводится аллелю С гена *ССКАR* (rs1800857), что может служить подтверждению дофаминовой теории патогенеза мигрени.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые построенные схемы молекулярных сигнальных путей патогенеза мигрени вносят существенный вклад в понимание механизмов развития данного заболевания. Это будет способствовать поиску новых биомаркёров заболевания и мишеней для лекарственной терапии. Полученные данные по ассоциации полиморфных вариантов генов *CCKAR* (rs1800857), *CCKBR* (rs1805000), *MTHFR* (rs1801133), *NOS3* (rs2070744) и *ACE* (rs4646994) расширяют представления о формировании патологического процесса и являются основой для создания тест-систем для диагностики предрасположенности и подбора новых мишеней лекарственных средств.

Апробация работы

Материалы работы докладывались на ежегодных конференциях: 17°й, 18°й, 19°й и 20°й Международной Пущинской школе-конференции молодых учёных «Биология – наука XXI века» в 2013, 2014, 2015, 2016 гг. (г. Пущино-на-Оке); VII Московском международном конгрессе «Биотехнология: состояния и перспективы развития» в 2013 г. (г. Москва); IX Международном Междисциплинарном Конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» в 2013 г. (Украина, г.Судак); XXII съезде физиологического общества им. И.П. Павлова в 2013 г. (г.Волгоград); VI Съезде Вавиловского Общества Генетиков и Селекционеров (ВОГиС) в 2014 г. (г. Ростов-на-Дону); Европейском конгрессе «8th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC)» в 2013 г. (Италия, г.Флоренция); Европейском конгрессе «Joint Congress of European Neurology» в 2014 г. (Турция, г.Стамбул); Европейском конгрессе «4th European Headache and Migraine Trust International Congress: ЕНМТІС 2014» в 2014 г. (г. Копенгаген, Дания); VII съезде Российского общества медицинских генетиков в 2015 г. (г. Санкт-Петербург); Международном конгрессе «17th Congress of the International Headache Society (IHC 2015)»

в 2015 г. (Испания, г.Валенсия); II Международной научной конференции «Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы» в 2015 г. (г.Минск).

Личный вклад автора в проведённые исследования

В диссертации представлены результаты исследований, выполненных самим автором. Автором самостоятельно проведён анализ литературных данных. Схемы сигнальных путей построены совместно с Е.А. Климовым. Экспериментальная часть исследования выполнена лично автором, за исключением: при анализе полиморфизма гена *МТНFR* использованы данные, получены ранее к.б.н. Коробейниковой Л.А.; 2 SNV в гене *DBH* проанализированы совместно с А.А. Анучиной, 3 SNV в гене *BDNF* – совместно с Т.О. Кочетковой. Статистическая обработка выполнена совместно с Е.А. Климовым. Полученные результаты обсуждались совместно с Е.А. Климовым и Ю.Э. Азимовой.

Структура и объем диссертации

Диссертация включает в себя список сокращений, введение, обзор литературы, экспериментальную часть (методы исследований, результаты и обсуждение), выводы, список цитируемой литературы. Работа изложена на 173 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 370 источников, в том числе 8 на русском и 362 на английском языках. Диссертация содержит 4 приложения.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 36 публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 7 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ для защиты диссертаций, 5 статей в других изданиях, 24 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях (в том числе 11 опубликованных в ведущих российских и зарубежных изданиях).

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Мигрень

1.1.1. Краткая историческая справка

Мигрень – одно из наиболее древних и распространённых заболеваний, известных человечеству. Мигренью страдали многие выдающиеся люди: Юлий Цезарь, Исаак Ньютон, Карл Маркс, Чарльз Дарвин, Фредерик Шопен, Зигмунд Фрейд, Эдгар По, А.П. Чехов, П.И. Чайковский и др. Первое упоминание об этой болезни встречается ещё в письменах шумерской цивилизации 3000 лет до Рождества Христова. Способы лечения головной боли, схожей с мигренью, встречаются в трудах Гиппократа, Цельса и других древних врачей. Наиболее полно в то время описал мигрень греческий врач Аретей Каппадокийский (І век нашей эры). В книге "Об острых и хронических заболеваниях" он дал название болезни "гетерокрания" - иная голова. Известный римский врач Гален (II век нашей эры) изменил это название на "гемикранию", в котором подчеркнул одну из важных отличительных особенностей этого заболевания - локализацию болевых ощущений в половине головы. Гален впервые предположил, что основная причина мигрени заключается в изменении кровеносных сосудов. В XVIII веке швейцарскими врачами были описаны клинические формы мигрени и множество провоцирующих мигрень, в числе которых впервые был назван шоколад. В 1873 году была опубликована книга Эдварда Ливинга "О мигренозных головных болях и других сходных заболеваниях". До настоящего времени она считается одним из наиболее обстоятельных трудов, посвящённых клиническим отличиям мигрени от других головных болей (Табеева и Яхно, 2010, цитировано с изменениями).

Современный этап в изучении мигрени характеризуется изучением генетических, нейрофизиологических, нейрохимических и иммунологических аспектов патогенеза мигрени, поиском эффективных средств купирования и профилактики головной боли.

1.1.2. Классификация мигрени

Существует более ста различных видов головной боли. В соответствии с Международной классификацией головных болей III beta, классификацией Международного общества головной боли (IHS), все головные боли разделяют на первичные и вторичные. К первичным головным болям относят мигрень, головную боль напряжения, тригеминальные вегетативные цефалгии и некоторые редкие первичные головные боли.

По МКБ-10 выделяют следующие формы мигрени:

G43.0 Мигрень без ауры (простая мигрень)

G43.1 Мигрень с аурой (классическая мигрень)

G43.2 Мигренозный статус

G43.3 Осложнённая мигрень

G43.9 Мигрень неуточнённая

G43.8 Другая мигрень

Международная классификация головных болей (ICHD-III beta) признает две основные распространённые формы мигрени: мигрень с аурой и мигрень без ауры (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version, 2013).

1.1.3. Эпидемиология

По данным эпидемиологических исследований, распространённость мигрени в мире среди взрослого населения составляет в среднем от 10.2% (Stovner et al., 2007) до 14.7% (Steiner et al., 2013), в то время как в России этот показатель равен 20.3% (Ayzenberg et al., 2014).

Распространённость мигрени отличается в различных популяциях: в африканской и азиатской популяциях ниже, чем в европейской и североамериканской (Lee et al., 2008), а женщины европейского происхождения страдают мигренью (20,4%) больше, чем женщины афроамериканского (16,2%) и азиатско-американского происхождения (9,2%). Это также может указывать на генетический компонент развития мигрени (Табеева и Яхно, 2010, цитировано с изменениями).

Практически все люди (75-80% по данным мировой статистики) перенесли хотя бы один раз в жизни приступ мигрени. Мигрень - болезнь женщин, так как встречается у них в 2-3 раза чаще, чем у мужчин. Обычно мигрень возникает в возрасте от 10 до 20 лет (Осипова, 2011). Наивысшие показатели распространённости мигрени наблюдаются в наиболее продуктивные годы жизни (в возрасте от 25 до 55 лет). 90% лиц, страдающих мигренью, переносят свой первый приступ до наступления 40-летнего возраста. Мигрень без ауры встречается почти в 80% случаев мигренозных приступов, мигрень с аурой в 15-18% мигренозных атак (Табеева и Яхно, 2010, цитировано с изменениями).

В 2007 году, при изучении опубликованных данных со всего мира, (107 публикаций) был найден средний показатель распространённости мигрени в популяции – 16%, достигающий максимума в возрасте 30–40 лет. Соотношение мужчин и женщин колеблется в пределах от 1:2 до 1:4 (Stovner et al., 2007).

1.1.4. Эпидемиология мигрени в России

В 2014 году Ayzenberg и его коллеги провели исследование, в котором изучалось влияние головных болей на продуктивность и качество жизни населения России (Ayzenberg et al., 2014). Выборка составила 2725 человек (возраст 18-65 лет), данные собраны из 35 городов и девяти сельских районов России. В результате для анализа отобрано 2025 участников: 1060 человек (52.3%) с головной болью продолжительностью <15 дней/месяц, 411 (20.3%) с мигренью, 626 (30.9%) с ГБН; 213 (10.5%) с головной болью продолжительностью ≥15 дней/месяц, у 752 (37.1%) отсутствовали головные боли.

Средний показатель потери оплаченных рабочих дней из-за головной боли в течение предыдущих 3 месяцев составил 1.9 ± 4.2 дней, а средний показатель дней потери выполнения работы по дому -3.4 ± 5.7 . По оценкам исследователей, ежегодные косвенные расходы из-за первичных головных болей составляют 22.8 млрд долларов США, что составляет 1.75% от валового внутреннего продукта России.

Качество жизни (quality of life, QoL) снижено при всех видах первичных головных болей. По опроснику WHOQOL-8 (World Health Organization Quality of Life Scale eightitem version) качество жизни значительно ниже у пациентов с головной болью продолжительностью \geq 15 дней/месяц, чем с эпизодическими головными болями (24.7 \pm 4.6 против 28.1 \pm 5.0; P <0.05) и ниже с мигренью, чем с ГБН (27.1 \pm 4.9 против 28.8 \pm 5.0; P <0.05).

В 2015 году Ауzenberg и его коллеги опубликовали первый в России и третий по всему миру (Китай и восемь стран Европы) анализ НҮ ("headache yesterday") (Yu et al., 2013; Andrée et al., 2014; Ауzenberg et al., 2015). Беседа проводится на следующий день после головной боли (НҮ, «головная боль вчера» - ГБВ). Из 2725 участников опроса 2025 (74.3%) согласились принять участие в исследовании. В данном исследовании, 14.5% участников в возрасте 18-65 лет (т.е., в трудоспособном возрасте) сообщили о ГБВ. Таким образом, при общей численности населения России 142 миллиона, 14.5 млн из 99.8 миллионов людей (каждый седьмой человек) в возрасте 18-65 лет (Federal State Statistics Service of the Russian Federation, 2014) страдает головными болями.

ГБВ ограничивает повседневную деятельность у 73.9% участников. 69.9% участников с ГБВ сообщили о потери трудоспособности из-за боли: 24.2% могли сделать менее половины того, что они планировали и 15.6% не занимаются повседневными делами вовсе.

По данным эпидемиологических исследований, в России распространены (10.5%) головные боли, возникающие ≥15 дней/месяц (Ауzenberg et al., 2012), 24.9 % составила эпизодическая мигрень. В соответствии с этим, различные случаи головной боли продолжительностью ≥15 дней/месяц составили почти 50% случаев ГБВ, тем самым подтверждая их вклад в нарушение здоровья и приводящее к потере трудоспособности населения в России (Ауzenberg et al., 2014). Почти 52% пациентов с ГБВ принимали лекарства во время приступов цефалгии, что составило 7.5 млн. человек, принимающих препараты каждый день.

Средняя длительность головной боли составляет 6.0 ± 4.4 часа. В 88.3% случаях интенсивность головной боли была умеренной или тяжёлой. Почти половина из них (48%, приблизительно 3.6 миллионов человек), использует комбинированные анальгетики (Fritsche et al., 2001). В России две трети участников опроса с головной болью продолжительностью ≥15 дней/месяц сообщали о чрезмерном использовании лекарств (Ауzenberg et al., 2015). Четверть участников (24.8%) описали сильную головную боль, и приблизительно столько же человек (22.9%) сообщили, что они не могли осуществлять свою повседневную деятельность из-за ГБВ. В России около 3.5 миллиона человек из 99.8 млн. человек в трудоспособном возрасте (Federal State Statistics Service of the Russian Federation, 2014) лишены возможности вести свою повседневную деятельность из-за ГБВ. Подсчитано, что потеря трудоспособности каждый рабочий день из-за головной боли составляет 4.0%.

1.1.5. Клинические проявления

Мигренозные атаки обычно характеризуются односторонней и пульсирующей интенсивной головной болью продолжительностью 4-72 часа, и часто сопровождаемой тошнотой, рвотой, фоно- и фотофобией. По крайней мере, 20% пациентов перед атаками ощущают преходящие (обычно менее 60 минут) неврологические симптомы (мигрень с аурой). Аура чаще всего бывает зрительной, но может быть чувствительной, ухудшать моторную или речевую функцию (Piterobon and Striessing, 2003). До 33% пациентов, страдающих мигренью с аурой, испытывают также приступы без ауры (Vries et al., 2006).

Мигрень часто связана с определёнными триггерами, к которым можно отнести употребление пищи, содержащей тирамин, приём алкоголя, перемена погоды, изменения стереотипа сна и эмоциональный стресс. Имеется также связь с гормональными факторами. Мигрень чаще встречается у женщин, чем у мужчин, однако у детей этой закономерности не отмечается.

Характер приступа

Клинические проявления мигрени состоят из 4 фаз, которые переходят одна в другую на протяжении всего приступа или атаки: продром, аура, головная боль (в течение которой проявляются ассоциированные симптомы) и восстановительная фаза (постдром).

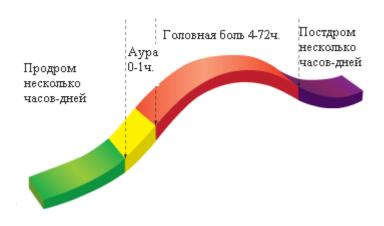


Рисунок. 1. Четыре фазы головной боли

Фаза I: Продром или продромальный период. Продром присутствует примерно у половины больных, развивается постепенно в течение суток. Для продромального периода характерны такие симптомы, как обострённое или сниженное восприятие, раздражительность, возбуждение, гиперактивность или депрессия, тяга к определенной пище (особенно сладкой), чрезмерная зевота, затруднённость речи или снижение работоспособности.

Фаза II: Аура. Аура встречается примерно у 20 % больных. Аура обычно длится от 5 минут до часа. Чаще всего встречается зрительная аура - фотопсии в виде вспышек света, точек, ярких пятен, мерцающие зигзагообразные линии вокруг области утраченного зрения в одной или двух сторон ("мерцающая скотома"). Могут также возникать сенсорные симптомы в виде покалывания в руках, онемения или нарушения речи (дисфазии).

Фаза III: Головная боль. Головная боль при мигрени часто является унилатеральной, то есть болит только одна половина головы. В 50% случаев наблюдаются правосторонние боли, левосторонние в 20%, оставшиеся 30% приходятся на двустороннюю боль. При этом головная боль может менять локализацию в течение приступа или в разных приступах.

Боль при мигрени пульсирующая, часто больные отмечают её ломящий, давящий, распирающий характер.

Мигренозная головная боль имеет умеренную или выраженную интенсивность, которая нарастает в течение 2-4 часов и часто усиливается при физической активности.

В фазе головной боли развиваются и сопутствующие симптомы: тошнота и/или рвота, также возможно возникновение фотофобии, фонофобии, повышенной чувствительности к запахам. Может возникать ортостатическая гипотензия и головокружение.

Эта фаза мигренозного приступа длится от 4 до 72 часов.

Фаза IV: Восстановительный или постдромальный период. Эта фаза имеет продолжительность около суток, может характеризоваться утомлением и мышечной болью или, наоборот, ощущением эйфории после исчезновения боли.

Однако у многих больных могут присутствовать только некоторые из этих фаз. Например, у пациентов может развиваться аура без головной боли или только головная боль без каких-либо других фаз, может присутствовать или отсутствовать продромальный период. Кроме того, у разных пациентов могут встречаться разные сочетания сопутствующих симптомов в болевой фазе (Табеева и Яхно, 2010, цитировано с изменениями).

Некоторые из этих клинических характеристик могут быть ассоциированы с генетическими особенностями пациентов.

1.1.6. Этиология и патогенез

Патофизиологические теории мигрени можно разделить на 3 группы (из Табеева и Яхно, 2010, с изменениями):

1) Сосудистые теории:

- Сосудистая теория Вольфа (1930). Предполагает, что мигрень вызывается внезапным сужением внутричерепных сосудов. Это приводит к ишемии мозга и ауре. Вслед за этим происходит расширение внечерепных кровеносных сосудов, что и вызывает головную боль.
- Теория шунта. Была предложена исследователем Г. Хейком в Германии в 60х годах 20 века. Головная боль объяснялась тем, что при приступе кровь стремится пройти из артерии непосредственно в вену через артериовенозный шунт, не проходя через внутричерепные капилляры. Это вызывает ишемию мозга, которая и представляет собой основную причину головной боли.
- Тромбоцитарная теория. Предполагает, что мигрень вызывается первичной патологией тромбоцитов. При склеивании тромбоцитов освобождается значительное количество нейротрансмиттера 5-гидроокситриптамина (5-HT) серотонина. Известно, что тромбоциты больных мигренью имеют более выраженную способность к склеиванию, чем у здоровых людей, и более чувствительны к факторам, провоцирующим высвобождение 5-HT.

2) Нейрогенные теории:

• Теория распространяющейся корковой депрессии (РКД) Лео.

Предполагает, что преходящие неврологические расстройства вызываются феноменом "распространяющейся депрессии" - распространяющейся деполяризации нейронов коры головного мозга. Это объясняет ауру - когда волна деполяризации распространяется по отделам коры головного мозга.

• Серотонинергическая теория

Известно, что серотонин может быть вовлечен в патофизиологию мигрени, и может играть роль в развитии мигренозной головной боли. Подтверждением этой теории является то, что в период приступа мигрени изменяется содержание серотонина в тромбоцитах, а лекарства от мигрени (триптаны) взаимодействуют с 5-НТ рецепторами.

3) Тригеминально-васкулярная теория:

Согласно этой теории, источником головной боли являются краниальные сосуды и сосуды твёрдой мозговой оболочки, имеющие тригеминальную иннервацию и находящиеся под контролем срединно-стволовых структур мозга. При спонтанном приступе мигрени происходит активация стволовых структур мозга, которые являются своеобразным генератором приступа мигрени. Это приводит к активации тригеминально-

васкулярной системы с выделением в стенку сосудов нейропептидов (субстанция P, CGRP), вызывающих их дилатацию (расширение), повышенную проницаемость и, как следствие, развитие в ней нейрогенного воспаления. Асептическое нейрогенное воспаление активирует ноцицептивные (болевые) терминали афферентных волокон тройничного нерва, расположенные в сосудистой стенке, приводя к формированию на уровне ЦНС чувства боли (Lemos et al., 2010; Anttila et al., 2010).

Доказательством васкулярной (сосудистой) теории является работа Friberg et al., 1991. С использованием метода транскраниальной допплерографии (transcranial doppler sonography) было показано, что кровоток со стороны головной боли замедлялся, что означало вазодилатацию на больной стороне.

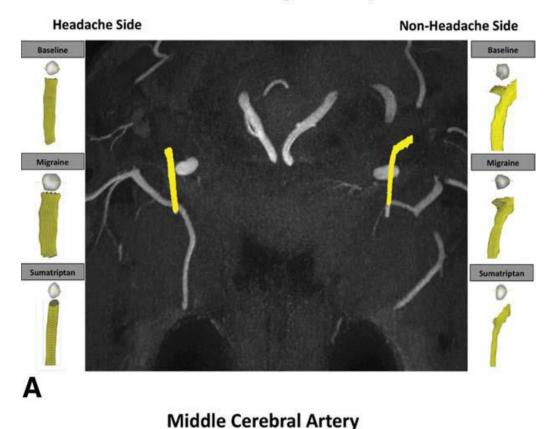
Наиболее перспективными из вышеназванных теорий выглядят сосудистая теория Вольфа, в сочетании с тригеминально-васкулярной теорией, и РКД, как объяснение симптомов ауры, на что мы и опирались в нашей работе.

4) Теория центральной и периферической сенситизации:

В работе Asghar et al., 2011 используется более современный метод визуализации - магнитно-резонансная ангиография высокого разрешения. Обнаружена дилатация мозговых артерий во время приступа головной боли мигренозного типа, индуцированной внутривенным введением CGRP. В этой работе продемонстрирована селективная вазодилатация (расширение сосудов): односторонняя, вовремя унилатеральной головной боли, двусторонняя – при двусторонней боли, а также вазоконстрикция (сужение сосудов) в ответ на суматриптан – лекарственное средство, применяемое для лечения мигрени (рис.2).

Можно предположить, что вазодилятация механически активирует ноцицептивные волокна тройничного нерва. Активация от такого небольшого стимула может объясняться выбросом во время приступа сенситивизирующих веществ (например, TNF-α, серотонин) (Levy and Burstein, 2011), что также называют нейрогенным воспалением.

Middle Meningeal Artery



Headache Side Baseline During Migraine After Sumatriptan After Sumatriptan

Рисунок 2: А) Трехмерные данные средней артерии мозговой оболочки (CAMO) 1 человека с односторонней головной болью во время приступа мигрени. САМО во время приступа мигрени расширяется на стороне с головными болями, в то время как расширения не наблюдается на стороне без головных болей. После инъекции суматриптана, сужение САМО наблюдается с обеих сторон. В) Трехмерные данные средней мозговой артерии (СМА) человека. СМА во время приступа мигрени расширяется на стороне с головными болями, в то время как расширения не наблюдается на стороне без головных болей. После введения суматриптана, сужения СМА не наблюдается (Asghar et al., 2011).

В

Термин «нейрогенное воспаление» обозначает серию провоспалительных ответов, получающихся в результате стимуляции периферических терминалей первичных сенсорных нейронов и последующим высвобождением нейрогенных пептидов: СGRР и тахикининов, вещества Р и нейрокинина А (NKA). Нейроны, продуцирующие воспаление, состоящие из гетерогенных клеточных популяций, определяются как «полимодальные ноцицепторы», потому что они реагируют на температурные, химические и сильные механические стимулы. Эти нейроны имеют на своей плазматической мембране огромную панель возбуждающих и тормозящих рецепторов и каналов, и некоторые из этих сигнальных белков могут использоваться как мишени для обезболивающих или противовоспалительных препаратов.

Нейрогенное воспаление может быть причиной некоторых заболеваний человека, в том числе мигрени. Оно происходит в основном в сосудах, где в нем участвуют СGRР и тахикинин, в других типах тканей роль этих двух факторов может различаться, в зависимости от типа ткани и исследуемого вида (Geppetti et al., 2005). Когда мигрень прогрессирует, центры ствола мозга и спинного мозга, которые первыми получают болевые импульсы от тройничного нерва, предположительно сенситизируются, что приводит к усилению головной боли и повышению чувствительности к другим не болевым стимулам окружающей среды (Табеева и Яхно, 2010, цитировано с изменениями).

5) Дофаминовая теория патогенеза мигрени

Известно, что приступ мигрени состоит не только из фазы головной боли: у большинства пациентов имеются такие фазы приступа, как продромальный и постдромальный период, у некоторых пациентов отмечается мигренозная аура. В 1977 году было показано, что агонисты дофамина вызывают зевоту, тошноту и изменения кровяного давления, эти симптомы характерны для продромальной фазы мигрени. Подобные наблюдения позволили сделать вывод о гиперчувствительности головного мозга пациентов с мигренью к дофамину, и предложить «дофаминовую теорию патогенеза мигрени» (Sicuteri, 1977).

На сегодняшний день предполагают, что пациенты с мигренью страдают от хронической дофаминергической гипофункции из-за дефектов в уровне дофамина, и мутаций генов, кодирующих ферменты и другие белки дофаминергической системы. Дисфункция дофаминергической системы приводит к повышению активности дофаминовых рецепторов. Когда начинается приступ (продромальная фаза) высвобождается дофамин и при относительно низкой концентрации в плазме, дофамин

стимулирует сверхчувствительные центральные пресинаптические рецепторы дофамина, вызывающие зевоту и сонливость. Повышающийся уровень дофамина и запустившаяся активация тригемино-васкулярной системы, стимулируют центральные и периферические постсинаптические рецепторы дофамина, вызывая тошноту, рвоту и гипотензию. В постдромальную фазу концентрация дофамина медленно возвращается на базовый уровень, что приводит к сонливости и усталости, но в некоторых случаях может продолжать расти, вызывая постдромальные симптомы, такие как эйфория и полиурия (Barbanti et al., 2013).

Данные исследований, подтверждающих факт участия дофамина в патогенезе мигрени:

- 1) Дофамин связан с обменом фолатов и гомоцистеина у пациентов с болезнью Паркинсона, длительное время получающих L-дофу, концентрации гомоцистеина достоверно выше группы контроля; в другом исследовании был отмечен нейротоксический эффект гомоцистеина на дофамин продуцирующие нейроны (Lee et al., 2005; Gruber et al., 2010).
- 2) Повышение уровня пролактина у пациентов с мигренью связано с пониженным уровнем дофамина или с пониженным уровнем ответа на дофамин (Cavestro et al., 2006).
- 3) Увеличение содержания дофамина и норадреналина в тромбоцитах пациентов с мигренью и с кластерной головной болью (Shukla et al., 2009; D'Andrea et al., 2006).
- 4) Эффективное применение нейролептиков антагонистов D2 рецепторов дофамина, в купировании симптомов приступа мигрени. Среди наиболее часто использующихся нейролептиков для купирования приступа мигрени можно отметить прохлорпромазин, метоклопрамид, дроперидол, галоперидол (Miller et al., 2009; Friedman et al., 2008; Silberstein et al., 2003; Honkaniemi et al., 2006).
- 5) Фаза головной боли в течение приступа мигрени является результатом активации периферических волокон тройничного нерва и дальнейшего процессинга болевой афферентации в ядре тройничного нерва и в таламусе. Учитывая этот факт, основной целью ряда работ был поиск возможного влияния дофамина на тригемино-цервикальный комплекс (ТЦК). Показано, что дофамин снижал активность нейронов тригеминоцервикального комплекса, возникавшую в ответ на болевую стимуляцию (Bergerot et al., 2007).
- 6) Гипоталамическое ядро A11 влияет на нейроны спинного мозга с помощью дофамина. Участие ядра A11 доказано при синдроме беспокойных ног заболевание,

клиническими проявлениями которого являются неприятные ощущения в конечностях, чаще всего в ногах, выраженность которых уменьшается при движении и увеличивается во время периода отдыха. Было показано, что небольшие дозы агонистов D2 рецепторов эффективны у пациентов с этим заболеванием, в то время как антагонисты D2 рецепторов, к примеру, оланзапин, ухудшают симптомы синдрома беспокойных ног. В ряде исследований, показана коморбидность мигрени и синдрома беспокойных ног (Rhode et al., 2007). Таким образом, дофамин, источником которого является ядро A11, действует через D2 рецепторы на нейроны тригеминоцервикальной системы, блокируя передачу ноцицептивной информации (Charbit et al., 2009).

Нейробиология мигренозной головной боли

В полости черепа болевая чувствительность по большей части ограничивается менингеальными кровеносными сосудами и оболочками, которые иннервируются ноцицептивными афферентными волокнами глазничной ветви тройничного нерва. Установлено, что развитие мигренозной головной боли зависит от активации этих афферентов. Доказательством активации ТВС (тригеминально-васкулярной системы) у людей во время приступа мигрени является повышение уровня СGRP в сыворотке крови, который обнаруживается в восходящем и нисходящем шейном кровотоке при мигренозной атаке, и его возвращение к нормальному уровню после лечения суматриптанами и последующего избавления от головной боли (Piterobon and Striessing, 2003).

Дофаминовая теория патогенеза мигрени также вызывает интерес, поэтому мы тоже уделили ей внимание в данной работе.

1.1.7. Генетика мигрени

Существенную роль в возникновении мигрени играют наследственные факторы (Азимова и др., 2008): у родственников больных мигрень встречается значительно чаще, чем в популяции; при наличии мигрени у обоих родителей риск заболевания потомков достигает 60-90% (тогда как в контрольной группе - 11%), при этом лидирующая роль принадлежит матери: риск заболевания детей - 72%. Н. Флатау (1987) показал, что у мужчин, страдающих мигренью, матери болели этим заболеванием в 4 раза чаще, чем отцы.

Что касается мигрени в целом, то многочисленные длительные исследования показали семейную агрегацию симптомов мигрени, и в некоторых случаях позитивная семейная история (наличие заболеваний в семейном анамнезе) является диагностическим критерием мигрени. Исследования монозиготных и дизиготных близнецов также показали существенный генетический компонент в развитии мигрени. Значение конкордантности в 1.5-2 раза выше у монозиготных близнецов, страдающих мигренью, чем у дизиготных близнецов для МО и МА (Ulrich et al. 1999; Gervil et al. 1999).

Большое исследование, включающее около 30000 пар близнецов, показало, что генетические и факторы окружающей среды вносят приблизительно одинаковый вклад в развитие мигрени (Mulder et al. 2003).

Исследование близнецов, которые выросли вместе или по отдельности, показало, что общие факторы окружающей среды играют второстепенную роль (Ziegler et al. 1998; Svensson et al. 2003).

Различия в представленности мигрени в популяциях так же могут служить косвенным доказательством наличия генетической основы патогенеза мигрени: различия в частотах аллелей между популяциями могут объяснить и различия в представленности заболевания.

По данным зарубежных исследователей (Piterobon and Striessing, 2003; Vries et al., 2006), генетический компонент в мигрени с аурой выше, чем в мигрени без ауры. По мнению ряда авторов, мигрень – полигенное многофакторное заболевание (Vries et al.; 2006; Lee et al., 2008). Генетический груз может быть представлен как определённое генетическое начало, модулируемое внешними и внутренними факторами (триггеры мигрени).

На данный момент считается, что наследуется не само заболевание, а предрасположенность к реагированию на внешние раздражители нервной и сосудистой систем.

1.1.8. Коморбидные нарушения мигрени

Показано, что в ряде случаев мигрень сочетается с сопутствующими коморбидными нарушениями, которые приводят к ухудшению состояния пациентов во время приступа вследствие осложнения течения приступа, к снижению качества жизни пациента, а также к трудностям при подборе препаратов. Молекулярно-генетические механизмы этих взаимосвязей пока не изучены. Несмотря на небольшое количество

информации, по данной взаимосвязи проведено несколько исследований по нарушениям сопутствующим мигрени.

Мета-анализ эпидемиологических данных исследований с 1990 по 2012 год указывает на то, что доля ПР (панические расстройства) в 3,76 раза выше среди лиц, страдающих мигренью, чем без нее. Эта ассоциация остается значительной даже после учета демографических переменных и сопутствующей депрессии. Наиболее высокая доля ПР встречается среди пациентов с мигренью с аурой и тех, кто обращается в специализированные клиники. Наличие ПР ассоциировано с более негативным воздействием мигрени, в том числе с более частыми приступами, увеличением инвалидности, а также риском к хронификации и чрезмерному употреблению лекарств. Механизмы, лежащие в основе общей коморбидности, плохо изучены, но на данный момент понятно, что вовлечены и патофизиологические (такие как, серотонинергическая влияние гормонов, регуляции гипоталамо-гипофизарнодисфункция, нарушение надпочечниковой оси) И психологические факторы (например, страх боли, чувствительность тревоги, поведение избегания) (Smitherman et al., 2013).

Grassini и Nordin на выборке из представителей взрослого населения Швеции, состоящей из 151 человека с диагнозом мигрень и 3 255 человек без данного заболевания, показали следующие результаты:

- (а) значительную коморбидность мигрени со всеми функциональными соматическими синдромами (фибромиалгия, синдром раздражённой толстой кишки, синдром хронической усталости), психическими расстройствами (депрессия и панические расстройства) и воспалительными заболеваниями (астма, аллергический ринит, хронический синусит).
- (б) значительно повышенные значения на стресс, утомляемость, тревогу, депрессию и соматизации (Grassini and Nordin, 2015).

Исследование 2016 года включало данные заполненных анкет из выборки шести стран (общее количество участников - 6624, из которых мужчин - 44,8%, женщин - 55,2%, средний возраст $42,1\pm12,9$ лет) (Lampl et al., 2016). Распределение по заболеваниям составило: депрессия – 5,6%, тревожные расстройства – 14,3%, депрессия + тревожные расстройства – 3,8%; мигрень – 35,9%, головная боль напряжения (ГБН) – 39,4%, головная боль, вызванная чрезмерным употреблением лекарствами – 3,0%, другие виды головной боли – 2,5%.

Головная боль, вызванная лекарствами, была ассоциирована с обоими психическими расстройствами: для депрессии, OR (против выборки без головной боли) составил 5.5 [2.2-13.5] (p < 0.0001) у мужчин, 5.5 [2.9-10.5] (p < 0.0001) у женщин; для

тревожных расстройств, OR составил 10.4 [4.9-21.8] (p<0.0001) и 7.1 [4.5-11.2] (p<0.0001). Мигрень также была ассоциирована с обоими состояниями: для депрессии OR имели значения 2.1 [1.3-3.4] (p=0.002) и 1.8 [1.1-3.1] (p=0.030); для тревожных расстройств 4.2 [2.8-6.3] (p<0.0001) и 2.4 [1.7-3.4] (p<0.0001). ГБН показали ассоциацию только с тревогой: OR 2.5 [1.7-3.7] (p<0.0001) у мужчин, 1.5 [1.1-2.1] (p=0.021) у женщин.

Участники опроса с мигренью имели коморбидность тревоги в 19,1% случаев, депрессии - 6,9% и тревога + депрессия - 5,1%, чей показатель был выше, чем в представленной общей выборке (14,3, 5,6 и 3,8%). В ходе этого большого исследования было показано, что тревога и депрессия являются сопутствующими нарушениями при мигрени.

В 2016 выходит обзорная статья по генетической эпидемиологии депрессии и мигрени, авторы статьи пытаются на основании литературных данных найти гены, ответственных за совместное наследование этих болезней (Yang et al., 2016). Семейные и близнецовые исследования указывают на то, что в основе этих двунаправленных отношений частично лежат генетически детерминированные механизмы болезни. В ходе анализа не было обнаружено генов, прочно связанных с этиологией мигрени и депрессии. Гены серотонинергической, дофаминергической и ГАМКергических систем, а также полиморфные варианты генов МТНFR и BDNF остаются сильными кандидатами за совместное наследование данных нарушений.

Поиск ассоциаций мигрени с коморбидными нарушениями происходит на основании заполненных опросников, молекулярно-генетические исследования на данную связь не проводились. Таким образом, данное направление нуждается в дальнейшем изучении для упрощения подбора лечения и улучшения качества жизни пациентов.

1.1.9. Лекарственный абузус

Лекарственный абузус является одной из причин хронификации головной боли (переход от эпизодической мигрени в хроническую). Данный вопрос изучается давно, в результате найдено несколько генов, которые влияют на чрезмерное употребление лекарственными средствами. Ниже приведем некоторые из них.

Ген *EEAT2*. В 2011 году проведено исследование, которое включало: 74 пациента с мигренью с эпизодическими атаками; 59 пациентов с мигренью с хроническими ежедневными головными болями. Эти две группы пациентов с мигренью были разделены на наличие или отсутствие аллеля А (ген *EEAT2*). Отличий между группами с

хронической и эпизодической мигренью не наблюдалось. Частота использования обезболивающего была значительно выше у пациентов с мигренью с аллелем A, чем без аллеля A (p = 0,019). Полиморфизм гена *EEAT2* способствует тенденции частого использования обезболивающих препаратов пациентами с мигренью и предполагает потенциальное генетическое влияние на прогрессирование мигрени в хроническую ежедневную головную боль (Shin et al., 2011).

Гены дофаминергической системы. В большинстве случаев показана ассоциация полиморфных вариантов генов *DRD 4* (рецептор 4 дофамина) и *DAT* (переносчик дофамина) с злоупотреблением болеутоляющими препаратами при хронической ежедневной головной боли. Таким образом, эти данные связывают гены дофаминергической системы и хроническую мигрень с лекарственным абузусом (Montagna et al., 2003).

Ген *CYP1A2* (цитохром P450 1A2) Играет важную роль в метаболизме лекарственных препаратов. Ген *CYP1A2* высоко полиморфен. Носители аллеля -163A имеют более высокую ферментативную активность, что способствует быстрой скорости деградации лекарственного средства, вследствие чего происходит снижение его концентрации ниже терапевтического порога, тем самым вызывая чрезмерное использование лекарства (Gentile et al., 2010)

Ген *COMT* (catechol-O-methyltransferase). rs4680 оказывает влияние на клинический ответ на лекарства. Генотип Met/Met - увеличивает риск слабого реагирования на триптаны (Cargnin et al., 2013).

Несмотря на наличие публикаций, затрагивающих лекарственный абузус, информации на эту тему недостаточно и требуется дальнейшее изучение для правильного подбора терапии пациентам, страдающих мигренью.

1.2. Молекулярно-генетические исследования мигрени

1.2.1. Моногенные мигренозные синдромы

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

CADASIL-cundpom (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) — это «церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами И лейкоэнцефалопатией», характеризующаяся повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, с выраженной гиперинтенсивностью белого вещества, эпилептическими припадками, снижением когнитивных способностей, депрессией и другими психоневрологическими симптомами. Мигрень, в особенности с аурой, является характерной особенностью более чем у трети пациентов, по крайней мере, на десять лет предшествующей другим симптомам (Chabriat et al., 1995). CADASIL вызывается мутациями в гене *NOTCH3*, который кодирует рецептор NOTCH3 и играет ключевую роль в функционировании гладкомышечных клеток, составляющих мелкие артерии и артериолы головного мозга (Joutel et al., 1996). Мутации приводят к дисфункции сигнального пути, который регулирует развитие сосудов в процессе эмбриогенеза и поддерживает структурную/функциональную стабильность кровеносных сосудов у взрослых (Iso et al., 2003; Alva and Iruela-Arispe, 2004). Специфичной особенностью CADASIL является накопление NOTCH3 рецептора из-за его медленного выведения, что приводит к образованию гранулярных осмиофильных депозитов, что оказывает воздействие на мелкие сосуды и вызывает снижение адгезии клеток и их гибель, перерождение клеток гладких мышц в среднем слое и фиброз (Ishiko et al., 2006). Таким образом, CADASIL может быть вызван сосудистой дисфункцией, результатом которой является гибель гладкомышечных клеток сосудов и дегенерация самой структуры сосуда.

Митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз и инсульт-подобные эпизоды (Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS). Заболевание вызывается мутациями в нескольких митохондриальных генах, наиболее часто в гене *МТТL1*, кодирующим митохондриальную тРНК для лейцина (транзиция A на G нуклеотид в положении 3243), и характеризуется эпилептическими припадками, инсульт-подобными эпизодами и лактат-ацидозом (Kaufmann et al., 2011). Типичная картина MELAS включает в себя эпилептические припадки с нейровизуализационными

проявлениями корковых инфарктов, которые часто сочетаются с мигрень-подобными головными болями; а также гемипарез, гемианопсию, корковую слепоту, эпизодическую рвоту и низкорослость. Системные проявления могут включать в себя сердечные, почечные, эндокринные, желудочно-кишечные нарушения (Finsterer, 2012).

Церебральная наследственная ангиопатия с сосудистой ретинопатией и внутренней дисфункцией органов (CHARIOT, Cerebral hereditary angiopathy with vascular retinopathy and internal organ dysfunction) — это прогрессирующее системное заболевание мелких сосудов, вызываемое мутациями в гене *TREX1* (Richards et al. 2007; Terwindt et al. 1998). Ген *TREX1* расположен на 3р21 хромосоме человека и кодирует форму ДНКазы III (3' экзонуклеаза репарации) — автономную, непроцессивную 3'-5' ДНК-специфичную экзонуклеазу (Ophoff et al., 2001). Этот фермент, локализован в перинуклеарной области клетки, играющей фундаментальную роль в гранзим А-опосредованной клеточной смерти, и, когда мутирует, косвенно активирует аутоиммунную реакцию против неразрушенной двухцепочечной ДНК из гибнущих клеток (Persico et al., 2015). Главные особенности этого заболевания — прогрессивная слепота из-за сосудистой ретинопатии, очаговые и общемозговые неврологические симптомы, связанные с церебральным отёком и поражениями белого вещества, преждевременная смерть. Дополнительные симптомы (мигрень и синдром Рейно) наблюдаются более, чем у половины пациентов и почти на десять лет предшествуют другим симптомам (Terwindt et al. 1998; Stam et al., 2009).

У пациентов *с синдромом семейной расширенной фазы сна* (FASPS, familial advanced sleep-phase syndrome) выявлены серьезные нарушения в цикле снабодрствования и других циркадных ритмах. Заболевание вызывается миссенс мутациями в гене *CSNK1D*, кодирующем казеинкиназу Іб, которая участвует в фосфорилировании белка циркадных ритмов Per2 (Xu et al., 2005; Brennan et al., 2013; Lillis et al., 2008). В двух независимых семьях у 9 из 11 пациентов с синдромом семейной расширенной фазы сна и мигренью с аурой наблюдались мутации гена *CSNK1D* (Xu et al., 2005). При скрининге двух семей с мигренью с аурой и FASPS идентифицированы две миссенс-мутации (с.44T>A и с.46H>R) в гене *CSNK1D*, приводящие к снижению активности фермента (Вгеппап et al., 2013). Мыши, несущие мутацию T44A (*Csnk1d*) имеют пониженный порог для распространяющейся корковой депрессии, сопровождаемой увеличением спонтанной и индуцированной активацией сигнального пути кальция в астроцитах (Xu et al., 2005).

СОССИТЕ СОСТИТЕ В СОСТИТ

кровоизлияние с порэнцефалией (Gould et al., 2005; Breedved et al., 2006; Van Der Knaap et al., 2006; Lanfranconi and Markus, 2010) и заболевание мелких сосудов, ведущих к кровоизлиянию и гемипарезам в детском или взрослом возрасте (Vahedi et al., 2003). Ассоциация *COLA4A1* мутаций с мигренью не совсем надежна и может представлять случайную находку, несмотря на то, что 10 из 52 носителей мутации *COLA4A1* имеют подтвержденную мигрень (с аурой или без) (Lanfranconi and Markus, 2010).

Семейная (СГМ) и спорадическая гемиплегическая мигрень (Familial and sporadic hemiplegic migraine) характеризуются приступами мигрени, которые сочетаются с преходящей односторонней моторной слабостью. Аура, головная боль и связанные с ними симптомы идентичны, атаки могут быть вызваны схожими триггерными факторами; при лечении и профилактике используются одни и те же препараты. У 75 % пациентов с СГМ гемиплегические приступы могут чередоваться с эпизодами мигрени без моторной слабости. СГМ и мигрень чаще наблюдаются у женщин, а распространенность мигрени увеличивается среди родственников первой степени. Пациенты с СГМ также могут иметь дополнительные преходящие и персистирующие неврологические нарушения, такие как атаксия, эпилепсия, когнитивные расстройства, потеря сознания (Russell and Ducros, 2011).

СГМ генетически неоднородны. Выделяют 5 типов СГМ:

- 1) СГМ 1 типа миссенс-мутации в гене *CACNA1A* (50-75% семей) (Ophoff, et al., 1996; Vries et al., 2006);
- 2) СГМ 2 типа в основном делеции и сдвиг рамки считывания в гене *ATP1A2* (от 20% до 30% случаев) (De Fusco et al., 2003);
 - 3) СГМ 3 типа мутации в гене *SCN1A* на 2q24 (Dichgans, et al., 2005);
- 4) СГМ 4 типа сцепление с районом 1q31 (Lea et al., 2002), предположительно мутации в гене *CACNA1E* (OMIM: %607516);
- 5) СГМ, вызваная мутациями в других генах: *SLC1A3* (Freilinger et al., 2010), *SLC4A4* (Vries et al., 2009), *PRR2* (Méneret et al., 2013).

Во всем мире около 200 семей страдают СГМ, еще около 200 пациентов со спорадической гемиплегической мигренью описанны в литературе. Единственное популяционное исследование СГМ, проведенное в Дании, показало распространенность семейных и спорадических форм, составляющую 0.003% и 0.002% соответственно (Thomsen et al., 2013).

1.2.2. Ассоциативные исследования

Подходы к изучению генов-кандидатов широко используются для изучения генетики мигрени. Для значительного числа генов проводились повторные исследования, в результате которых ассоциации либо подтверждались, либо опровергались. Тем не менее, исследования генов-кандидатов остаются интересными, так как они могут раскрыть вклад общих генетических вариантов в комплексный фенотип конкретных этнических групп, особенно генетических изолятов. Гены-кандидаты ранее были сгруппированы в четыре функциональных семейства генов, а именно: неврологические, сосудистые, гормональные, воспалительные гены (Maher and Griffiths, 2011).

- *І. Гены, участвующие в работе нервной системы.* К этой категории в основном относятся гены-кандидаты, продукты которых необходимы для функционирования нервной системы:
- 1) ионные каналы. К примеру, гены, кодирующие кальциевые (*CACNA1A*, *CACNB2*, *CACNB4*) или калиевые (*KCNAB3*, *KCNB2*, *KCNG4*, *KCNJ10*, *KCNK18*, *KCNN3*) каналы.
 - 2) субъединицы Na+/К+-АТФазы,
- 3) молекулы, участвующие в синтезе, высвобождении и связывании нейропептидов (кальцитонин ген-родственный пептид) или нейтротрансмиттеров (глутамата, ГАМК, дофамина, серотонина) относящихся к нейрональному возбуждению и/или ноцицепции.

Некоторые ассоциативные исследования случай-контроль дали положительные результаты для генов *DBH*, *DDC*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *GRIA1*, *GRIA3*, *HTR2*, *5-HTTLPR*, *MAOA*, *SLC6A3*, *SLC6A4*, *BDNF*; хотя результаты большинства исследований были отрицательными, особенно для первых двух семейств генов (Corominas et al., 2009, 2010; Ishii et al., 2012; Bayerer et al., 2010; Fernandez et al., 2009; Todt et al., 2009; Mochi et al., 2003; Formicola et al., 2010, Azimova et. al, 2016).

Тем не менее, тщательный скрининг 150 генов, экспрессирующихся в мозге и участвующих в ионном гомеостазе (каналы, транспортеры, антипортеры, и вспомогательные субъединицы), идентифицировал три гена, кодирующих калиевые каналы, ассоциированные с мигренью, а именно *KCNK18*, *KCNG4* и *KCNAB3* (Lafrenière and Rouleau, 2012). *KCNK18* является особенно интересным с точки зрения его экспрессии в тригеминальном и дорсальном корешковом ганглиях, а его связь с МА также обнаружена с помощью анализа групп сцепления.

- II. Васкулярные гены. Ассоциативные исследования генов, участвующих в регулировании кровяного давления, эндотелиально-клеточной функции, вазоконстрикции (сужение кровеносных сосудов) и вазодилатации (расширение сосудов) привели к более последовательным положительным результатам. Многие васкулярные гены, ассоциированные с мигренью, также представляют риск развития инсульта и сердечных заболеваний (MacClellan et al., 2009; Pizza et al., 2010; Colson et al., 2006). Общие функциональные варианты в нескольких васкулярных генах могут одновременно предрасполагать к мигрени и влиять на тип и частоту приступов (Colson et al., 2006):
- 1) Ангиотензин превращающий фермент (АСЕ) играет ключевую роль в поддержании кровяного давления и давления сосудистой стенки. Гомозиготная делеция (DD) в гене *АСЕ* человека увеличивает ферментативную активность АСЕ и ассоциирована с частотой и продолжительностью атак MA (Paterna et al., 1997; Kowa et al., 2005; Joshi et al., 2009).
- 2) В ряде исследований обнаружена ассоциация между вариантами гена 5-10-метилентетрагидрофолат редуктазы (*МТНFR*) и мигренью. МТНFR является ключевым компонентом реметилирования гомоцистеина в метионин и катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Мутации в гене *МТНFR* могут привести к гипергомоцистеинемии из-за снижения ферментативной активности. Несколько исследований с участием различных этнических групп (Kowa et al., 2000; Oterino et al., 2004; Lea et al., 2005; Samaan et al., 2011; An et al., 2013; Bahadir et al., 2013; Azimova et al., 2013) и нескольких недавних мета-анализов (Samaan et al., 2011; Liu et al., 2014; Rubino et al., 2009; Schürks et al., 2010) подтвердили вклад аллеля Т677 гена *МТНFR* (rs1801133) в патогенез мигрени. Тем не менее, сообщалось, что отсутствие связи с вариантами гена *МТНFR* может быть связано с возрастом и селективным выживанием (Scher et al., 2013).
- 3) *NOTCH3* кодирует трансмембранный рецептор, регулирующий развитие сосудов и дифференцировку в процессе эмбриогенеза, а также способствует целостности сосудов у взрослых (Iso et al., 2003; Alva and Iruela-Arispe, 2004). В дополнение к редким мутациям *NOTCH3*, приводящим к MA в контексте CADASIL, другие варианты значительно ассоциированы с мигренью (Federico et al., 2005; Ungaro et al., 2009; Mosca et al., 2011; Schwaag et al., 2006; Menon et al., 2010). Следовательно, *NOTCH3* может играть более активную роль и в патогенезе обычной мигрени без ауры.
- 4) Другие эндотелиальные гены, оцениваемые на ассоциацию с мигренью, кодируют эндотелин-1 (*EDN1*), рецепторы эндотелина типа A и B (*EDNRA* и *EDNRB*),

индуцибельную (NOS2) и эндотелиальную NO-синтазу (NOS3), и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) (Tikka-Klemola et al., 2009; Joshi et al., 2011; Lemos et al., 2011; Tzourio et al., 2001; Jia et al., 2011; Mansur et al., 2012; Borroni et al., 2006; MacClellan et al., 2009). В нескольких исследованиях обнаружена связь между аллелями гена EDNRA и мигренью. Исследование с участием финских и немецких пациентов с мигренью показало ассоциацию MA с заменой rs2048894 (EDNRA), особенно с возрастом начала заболевания <20 лет (Tikka-Klemola et al., 2009).

Гормоны и гены. Гены, контролирующие метаболизм эстрогена и III. прогестрерона, теоретически могут быть ассоциированы с мигренью, и, по крайней мере, частично объяснить распределение по половому признаку, а также менструальную мигрень (Colson et al., 2010). Тем не менее, результаты исследований генетической ассоциации противоречивые, хотя есть и несколько положительных результатов (Colson et al., 2004, 2005; Oterino et al., 2006, 2008; Joshi et al., 2010, 2012; Rodriguez-Acevedo et al., 2013). В недавнем исследовании три гаплотипа рецептора эстрогена 1 (ESR1, estrogen receptor 1) были ассоциированы с заболеванием. Помимо гена ESR1 исследованы другие гормональные гены: рецептора эстрогена 2 (ESR2), рецептора прогестерона (PGR), рецептора андрогена (AR), рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR), ядерного рецептора взаимодействующего белка 1 (NRIP1) и цитохрома P450, семейства 19, подсемейства A, полипептида 1 (cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1, СҮР19А1). Тем не менее, мета-анализ этих генов показал ассоциацию только с полиморфными вариантами c.594G> A и c.325C> G гена ESR1, отличий между MA и MO не найдено (Schürks et al.,2010).

IV. Воспаление и гены. Данные полученные в ходе исследований на животных и на человеке дают основу для предположения, что воспаление и компоненты иммунной системы могут играть важную роль в патогенезе мигрени. В случае с РКД (распространяющаяся корковая депрессия), например, этот процесс вызывает местное нейрогенное воспаление с активацией тучных клеток и макрофагов, сопровождающееся высвобождением провоспалительных цитокинов, в конечном итоге приводящее к сенситизации менингеальных ноцицептивных нервных окончаний (Levy, 2012). Для генов СОХ-2, HLA-DRB1, LTA, TNFA, TNFB, TNFRSF1B найдены положительные ассоциации с мигренью (Rainero et al., 2004; Mazaheri et al., 2006; Trabace et al., 2002; Lee et al., 2007; Dong et al., 2012; Rainero et al., 2005; Dasdemir et al., 2013; Yilmaz et al., 2010).

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

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

1) Первое GWAS было подготовлено Международным консорциумом генетики головной боли (International Headache Genetics Consortium, IHGC) в 2010 году. Anttila и его коллеги проводили двухэтапное ассоциативное исследование на шести клинических и одной популяционной Европейских выборках (Anttila et al., 2010). При сравнении 2 748 пациентов с мигренью из трёх Европейских клиник головной боли (Финляндии, Германии и Дании) и контрольной выборки (n=10 747), был идентифицирован минорный аллель гs1835740 на хромосоме 8q22.1, ассоциированный с мигренью. Эта ассоциация была воспроизведена на 3 202 пациентах и 40 062 контролей, объединённые результаты показали, что на 18% увеличивается риск развития мигрени при наличии минорного аллеля гs1835740, с более сильным эффектом в MA, чем в MO. Эта замена находится между генами МТОН и РССР.

Интересно, что эти гены могут одновременно участвовать в гомеостазе глутамата. В культивированных астроцитах, *МТDH* (метадхерин) подавляет транскрипцию гена *EAAT*2, который является основным транспортером глутамата в астроцитах: это, в свою очередь определяет повышение концентрации глутамата в синаптической щели из-за задержки удаления глутамата, тем самым снижая порог для распространяющейся корковой депрессии (РКД), которая играет большую роль в патофизиологии мигрени (Kang et al., 2005; Gasparini and Griffiths, 2013). Тем не менее, в последующих исследованиях не удалось подтвердить связь гена *МТDH* с мигренью (Esserlind et al., 2012, Christensen et al., 2012, Azimova et al., 2015). В то же время его роль в формировании клинических характеристик мигрени (Christensen et al., 2012) и участие в патогенезе других типов головной боли (Azimova et al., 2015) также имеет место.

2) Выборка последующего популяционного GWAS состояла только из женщин и включала 5 122 пациенток и 18 108 контролей (Chasman et al., 2011).

Замены rs2651899 (локус 1p36.32, ген *PRDM16*), rs2078371 (локус 1p13.2), rs10166942 (локус 2q37.1, ген *TRPM8*), rs17172526 (локус 7p14.2, ген *SEPT7*), rs2203834 (локус 8p22, ген *C8orf79*), rs13290757 (локус 9q33.3), rs11172113 (локус 12q13.3, ген *LRP1*) показали ассоциацию с мигренью на первом этапе исследования. Ассоциация была подтверждена для трёх из семи замен в повторном анализе трёх выборок и при

комбинации выборок из начального этапа и повторного анализа (rs2651899, rs10166942 и rs11172113). Ни для одной из трёх замен не показано ассоциаций с типом мигрени (MA или MO), и с клиническими особенностями мигрени. *TRPM8* экспрессируется в сенсорных нейронах и нейронах спинномозгового ганглия. Этот ген кодирует холод- и ментолактивированные ионные каналы и принимает участие в формировании боли, индуцированной холодом (Proudfoot et al., 2006). Изучение роли *TRPM8* на моделях животных с нейропатической болью также подтверждает функциональную связь с мигренью (Biondi, 2006). LRP1 экспрессируется в ткани мозга и во многих других тканях (Lillis et al., 2008), модулирует синаптическую передачу и взаимодействует с глутаматергическими NMDA рецепторами. *PRDM16* является плейотропным геном, важным как для черепно-лицевого развития, жировой детерминации, так и для пролиферации кардиомиоцитарных, нервных и лейкоцитарных клеток-предшественников (Arndt et al., 2013). Показано, что гомолог мыши Prdm16 действует как негативный регулятор ТGF-β (ген *TGFBR2*, является также геном-кандидатом мигрени) (Bjork et al., 2010). Ассоциация с PRDM16, но не с LRP1 и TRPM8, была недавно воспроизведена на китайской выборке ханьцев (Chinese Han) (Fan et al., 2014). В то же время, ассоциация с LRP1 и TRPM8 была обнаружена в Дании и Исландии на выборке, включающей 2 523 пациентов и 38 170 контролей, а мета-анализ подтвердил ассоциацию для всех трёх локусов (Esserlind et al., 2013).

- 3) Lighthart и его коллеги провели мета-анализ GWAS мигрени, в работе исследовались шесть европейских выборок из Голландско-Исландского консорциума генетики мигрени (Dutch Icelandic migraine genetics consortium), включающих 2 446 пациентов и 8 534 контролей (Ligthart et al., 2011). 32 SNV показали слабую ассоциацию с мигренью. Лучший результат получен для гв9908234, локализованного в гене рецептора фактора роста нервов (NGFR). Однако данная ассоциация не была повторена в трёх выборках из Нидерландов и Австралии. При повторном анализе 18 SNV на двух выборках ассоциация не была воспроизведена. В ходе данного исследования подтверждена ассоциация между мигренью и геном метадхерина (MTDH), идентифицированного в первом GWAS.
- 4) Freilinger и его коллеги попытались найти SNV, ассоциированные с MO, и провели GWAS, включающее 2 326 пациентов с MO и 4 580 контролей из популяции Германии и Нидерландов (Freilinger et al., 2012). Проверку ассоциации проводили дополнительно на четырёх независимых Европейских повторных выборках, включающих 2 508 пациентов с MO и 2 652 контролей. Локус 1q22 содержал 6 SNV, значительная

полногеномная ассоциация для которых была получена на первом этапе исследования. Ассоциация для rs1050316 и rs3790455 была воспроизведена на повторных выборках. Все ассоциированные SNV локализованы внутри гена фактора усилителя миоцитов 2D (MEF2D). Белок MEF2D является транскрипционным фактором, экспрессируется на высоком уровне в головном мозге, где регулирует дифференцировку нейронов и ограничивает возбуждение синапсов (Shalizi et al., 2006; Flavell et al., 2006). Принимая во внимание причастность глутаматергической нейротрансмиссии в РКД и патогенезе мигрени (Gasparini and Griffiths, 2013), а также повышение уровня глутамата в плазме у пациентов с мигренью (Ferrari et al., 1990), MEF2D может рассматриваться в качестве гена-кандидата мигрени. Локус 3p24 содержит rs7640543, который показал ассоциацию на начальном этапе, в повторных выборках и полногеномную значимость в мета-анализе объединённых выборок. Данный полиморфный вариант располагается в кодирующим рецептор трансформирующего фактора роста-в (TGFBR2). Рецептор TGFBR2 участвует в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и продукции внеклеточного матрикса (Lin et al., 1992). Миссенс мутация p.Arg460His ассоциирована с мигренозными головными болями у 11 из 14 носителей мутации в большой родословной (Law et al., 2006). Локус 6р24, rs9349379 достиг полногеномной значимости в мета-анализе объединённых выборок. Данный SNV локализован в гене, кодирующем фосфатазу и регулятор актина 1 (PHACTR1). Продукт гена контролирует синаптическую активность и морфологию синапсов посредством регуляции связывания белков фосфатазы 1 и актина и вовлечён в функционирование эндотелиальных клеток (Allen et al., 2004; Greengard et al., 1999; Jarray et al., 2011). Локус 9p33, rs6478241 также достиг полногеномной значимости в мета-анализе объединённых выборок. Замена rs6478241 локализована в гене ASTN2, являющемся членом семейства гена астроактина. Данный ген играет важную роль в глиально-направленной миграции, необходимой для развития ламинарной архитектуры корковых областей мозга (Wilson et al., 2010). Для двух SNV в локусе 2q37 показана полногеномная значимость в мета-анализе, объединяющем все выборки (rs10166942 и rs17862920). Замены локализованы в гене TRPM8. В локусе 12q13 располагается rs11172113, полногеномная значимость которого была показана в мета-анализе.

5) Сох и его коллеги провели GWAS на основании родословных изолированной популяции острова Норфолк с высокой распространённостью мигрени (25.5%) (Сох et al., 2012). В ходе данной работы, была обнаружена ассоциация с заменой rs4807347 локализованной в гене *ZNF555*, кодирующем белок «цинковый палец 555», которая была подтверждена на независимой выборке (Women's Genome Health Study, WGHS). Это

исследование также показало ассоциацию генов *ADARB2* (rs883248, rs2271275, rs1046914, rs10903399), *GRM7* (rs1391950 и rs11713183) и *HTR7* (rs2800143) с фенотипом мигрени в родословные Острова Норфолк. Гены *HTR7* и *GRM7* относятся к серотонинергической системе. Эти гены преимущественно экспрессируются в мозге, функционируют при наличии в клетке положительно активированной аденилатциклазы и могут играть роль в регуляции циркадных ритмов, нейроэндокринной функции и формировании аффективных расстройств поведения (Bard et al., 1993; Vanhoenacker et al., 2000).

6) Выборка большого мета-анализа составила 23 285 пациентов с мигренью и 95425 контролей (Anttila et al., 2013). В ходе исследования идентифицировано 12 локусов, ассоциированных с предрасположенностью к мигрени. Пять локусов не были ранее ассоциированы с мигренью (рядом с AJAP1 - 1p36, рядом с TSPAN2 - 1p13, внутри FHL5 -6q16, внутри C7orf10 - 7p14 и рядом с MMP16 - 8q21). Остальные локусы подтвердили предыдущие ассоциации с мигренью (PRDM16, MED2D, TRPM8, TGFBR2, PHATCTR1, ASTN2 и LRP1). Ген FHL5 кодирует транскрипционный фактор, который регулирует цАМФ зависимые элементы CREM и CREB6, играющие роль в синаптической пластичности и формировании памяти (Dash et al., 1990; Lee and Silva, 2009). Ген c7orf10 (или SUGCT), кодирует сукцинил-КоА-глутарат-КоА трансферазу. Мутации в этом гене ассоциированы с фенотипически лёгкой или даже клинически бессимптомной формой глутарацидурии типа III – редкая аномалия обмена веществ, ведущая к постоянной экскреции (выведению) глутаровой кислоты (Sherman et al., 2008). AJAP1 экспрессируется в мозге и ассоциирован с опухолевой инвазией и регуляцией металлопротеиназной активности (Schreiner et al., 2007). TSPAN2, член семейства тетраспанинов, кодирует белок клеточной поверхности, который опосредует передачу сигнала при регуляции клеточного развития, активации, росте и подвижности. Показано, что TSPAN2 действует как регулятор металлопротеиназной активности (Lafleur et al., 2009). Белок, кодируемый геном ММР16, относится к семейству металлопротеиназ, члены которого широко экспрессируются в тканях человека и участвуют в разрушении межклеточного матрикса в нормальных физиологических процессах. Данный белок расщепляет белок LRP1, кодируемый другим геном-кандидатом мигрени (Chasman et al., 2011).

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

• глутаматергическая нейротрансмиссия (rs1835740 - *MTDH*, rs11172113 - *LRP1*, rs3790455 - *MEF2D*);

- развитие синапсов и нейропластичность (rs6478241 ASTN2, rs13208321 FHL5);
- болевая чувствительность (rs10166942 *TRPM8*);
- металлопротеиназы (rs10504861 рядом с *MMP16*, rs10915437 рядом с *AJAP1*, rs12134493 - рядом с *TSPAN2*);
- сосудистая система и метаболизм (rs4379368 *C7orf10*, rs2651899 *PRDM16*, rs9349379 *PHACTR1*, rs7640543 рядом с *TGFBR2*).

Общие варианты, показанные в нескольких GWAS, оказались очень ценными и подчеркнули глутаматергическую роль в патогенезе мигрени, вероятно, лежащую в основе распространяющейся корковой депрессии и сенситизации ноцицептивных нервных окончаний (Persico et al., 2015).

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

В связи с тем, что полиморфные варианты генов, видимо, не оказывают значимого влияния на патогенез мигрени по отдельности, а скорее всего, имеет место влияние комплексного генотипа на патогенез, трудно установить вклад полиморфных вариантов отдельных генов. Например, белок, кодируемый ассоциированным с мигренью геном *LRP1*, расщепляется с помощью металлопротеиназы, которая кодируется с помощью другого гена-кандидата, *MMP16* (Ferrari et al., 2015). Также, для большинства генов остаётся неясность в плане их участия в процессах развития заболевания, т.к. клеточные процессы, в которых они участвуют, не связаны с имеющимися на сегодня данными о патогенезе мигрени: *TGFBR2*, *PHACTR1*, *C7orf10*, *ADARB2*, *ZNF555* и др.

Таким образом, современное состояние научных знаний в области молекулярно-генетической природы мигрени не даёт полного понимания причинно-следственной связи её патогенеза. Тем не менее, накоплен большой объем информации по мигрени: более 30 тысяч статей только в базе PubMed NCBI. Поэтому, нам представляется, что одним из наиболее продуктивных подходов для изучения молекулярных механизмов патогенеза мигрени сегодня является глубокий анализ имеющейся литературы с использованием современных программных средств и построение схем сигнальных путей межмолекулярных взаимодействий на основе данных литературы и последующая экспериментальная проверка молекулярногенетических изменений у пациентов с мигренью.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Пациенты

Все пациенты проходили клинические исследования в Лаборатории неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и в Университетской клинике головной боли. В исследование было включено 146 неродственных пациентов с диагнозом мигрень с аурой или мигрень без ауры, что было установлено в соответствии с критериями Международной классификации головной боли III (ICHD III, 2013г).

Критерии включения в исследование:

- диагноз мигрень с аурой или мигрень без ауры согласно ICHD III;
- все пациенты проживают в Москве и Московской области;
- возраст пациентов 18-69 лет (средний возраст 41.6 ± 12.5 лет).

Критериями исключения являлись:

- вероятная мигрени, согласно ICHD III;
- семейная или спорадическая гемиплегическая мигрень, согласно ICHD III;
- отсутствие других тяжелых соматических или психических заболеваний;
- любое профилактическое лечение мигрени в течение минимум 3 месяцев до начала исследования:
- наличие других сопутствующих форм головной боли.

Для учета клинических характеристик пациентов была разработана «Индивидуальная карта пациента с головной болью», которую заполнял лечащий врач, ставивший соответствующий диагноз. Карта больного содержит полную информацию о времени дебюта заболевания, особенностях нозологии и наличии родственников, страдающих соответствующим заболеванием. В настоящем исследовании клиническая информация не использовалась в имеющемся объёме, т.к. это не входило в задачи данной работы, но будет ее дальнейшим продолжением. Кроме того, все пациенты, принимающие участие в нашем исследовании, были ознакомлены с целями работы и подписали «Информированное согласие». Формы указанных документов представлены приложениях 1, 2.

В качестве контроля в работе использовали образцы ДНК, выделенной из цельной крови необследованных жителей Москвы (популяционный контроль). Объем контрольной выборки 363 человека. Забор крови был осуществлен на Московской станции переливания крови.

Работа выполнена в соотвествии с положениями Хельсинской декларации и одобрена Локальным этическим комитетом ИОГен РАН.

2.2. Выделение ДНК

В качестве биологического материала использовалась цельная венозная кровь (2-4 мл) пациентов. Для выделения геномной ДНК из цельной крови использовался коммерческий набор ДНК MagnaTM DNA Prep 200 (ООО «Лаборатория ИзоГен», Москва).

Все процедуры проводились согласно протоколу с использованием специальных магнитных штативов (Promega, США). Метод основан на использовании в качестве лизирующего реагента гуанидинтиоцианат, который эффективен также для солюбилизации клеточного дебриса и денатурации клеточных нуклеаз. Для выделения было взято 200 мкл цельной крови.

2.3. Проведение ПЦР

Реакцию ПЦР проводили с использованием коммерческого набора реагентов GenePakTM PCR Core (ООО «Лаборатория ИзоГен», Москва) или HS Taq ДНК полимераза (ЗАО «Евроген», Москва) в случае ПЦР-ПДРФ и набор реагентов qPCRmix-HS (ЗАО «Евроген», Москва) в случае ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). Праймеры были синтезированы в ООО «ДНК-Синтез» (Москва) или BioCon, LLC (New York) (таблица 1).

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

Ген	Замена	Последовательность праймеров	Т _{отж} , °С	Размер продук- та (п.н.)	Метод детек- ции
ACE	rs4646994	F: 5'-CTCCCATTTCTCTAGACCTG-3' R: 5'-GCTCACCTCTGCTTGTAAG-3'	55	112/381	ПЦР
BDNF	rs2049046	F: 5'-CAGGTGGGGCTTTGTCTTTCAAG-3' R: 5'- GCATGTTCTCCCTTTAGGGACAT-3'	56	249	ПЦР- ПДРФ
BDNF	rs6265	F: 5'- GAGGACAAGGTGGCTTGGCCTA-3' R: 5'- GGCCGAACTTTCTGGTCCTC-3'	61	157	ПЦР- ПДРФ
BDNF	rs11030107	F: 5'- CAGGTGGGGCTTTGTCTTTCAAG-3' R: 5'- GCATGTTCTCCCTTTAGGGACAT-3'	60	118	ПЦР- ПДРФ
CCK	rs11571842	F: 5'-CCAACGCTGACGCAGACTG-3' R: 5'-GAAGCTTCTCGGATCCAGA-3'	64	168	ПЦР- ПДРФ
CCKAR	rs1799723	F: 5'- GCATATGTACACATGTGTGTAAA AAGCAGCCAGAC-3' R: 5'-GCCCTTTCCTGGGCCAGACT-3'	64	103	ПЦР- ПДРФ

CCKAR	rs1800908	F: 5'- GCATATGTACACATGTGTGTAAA AAGCAGCCAGAC-3' R: 5'- GCCCTTTCCTGGGCCAGACT-3'	64	103	ПЦР- ПДРФ
CCKAR	rs1800857	F: 5'-ATCGTGGGTCCAGTGATGT-3' R: 5' GGCTCCTTTGCTGTGATTGT-3'	63	472	ПЦР- ПДРФ
CCKBR	rs1805000	F: 5'- CATGGAGCTGCTAAAGCTGAAC-3' R: 5'-CTGGGGTACAGTGAGAAATAGC-3'	60	203	ПЦР- ПДРФ
CCKBR	rs1805002	F: 5'-CTGGCAGTCAGCGACCTCCT-3' R: 5'-CACAAGCATCAGTGGGACTTC-3'	62	237	ПЦР- ПДРФ
CGRP	rs1553005	F: 5'-TGGGAAACAAGAGACGGAGCTG-3' R: 5'-CCTGTGCGGACCAGGAAACTCT-3'	61	231	ПЦР- ПДРФ
DBH	rs14111600 7	F: 5'-GGCTTGGTGTGGTTAGGATGA-3' R: 5'-CCAGGGTCTTGTGCCTCACA-3'	59	120/101	ПЦР
DBH	rs2097629	F: 5'-GGCTTGGTGTGGTTAGGATGA-3' F: 5'-CCAGGGTCTTGTGCCTCACA-3'	61	229	ПЦР- ПДРФ
DBH	rs1611115	F: 5'-CTAGTCCAGCTGGAGAGATCT-3' R: 5'-TTTGCCATCATCCACCCGTG-3'	61	166	ПЦР- ПДРФ
DBH	rs6271	CF: 5'-CTGGAACTCCTTCAACCG-3' TF: 5'-CTGGAACTCCTTCAACTG-3' R:5'-TGAGGACTTGTTGCAGTG-3'	59	79	АС- ПЦР
NOS3	rs2070744	F: 5'-ACCAGGGCATCAAGCTCTTC-3' R: 5'-GCAGGTCAGCAGAGAGACTAG-3' G: 5'-VIC-AGGGTCAGCCGGCCAG-BHQ1-3' A: 5'-FAM-AGGGTCAGCCAGCCAG-BHQ1-3'	55	67	ПЦР-РВ
NOS2	rs2779249	F: 5'-GCCTCTCAAAGTGCTAGGATTACAA-3' R: 5'-GGGAATACTGTATTTCAGGCATTATA AGGA-3' A: 5'- VIC-TAGCCACAATGCCCG-BHQ1-3' C: 5'- FAM-TAGCCACCATGCCCG-BHQ1-3'	56	88	ПЦР-РВ
MTDH	rs1835740	F: 5'-CTGACGAATATACTTATATTCCTTTT ACAT-3' R: 5'-CTTGCATATTTGAGCAGACTTTG-3' C: 5'-FAM-CCAATCTGCGTATGTAGA-BHQ2-3' T: 5'-VIC-CAATCTGTGTATGTAG-BHQ2-3'	57	132	ПЦР-РВ
MTHFR	rs1801133	F: 5'-TTTGAGGCTGACCTGAAGCACTTGA-3' R: 5'-CCTGGATGGGAAAGATCCCG-3'	61	163	ПЦР- ПДРФ
MTR	rs1805087	F: 5'-TGTTCCCAGCTGTTAGATGAAAATC-3' R: 5'-GATCCAAAGCCTTTTACACTCCTC-3'	61	211	ПЦР- ПДРФ
NOS1	rs41279104	F: 5'-AGGCCGAGCGACTGG-3' R: 5'-CCCCTGCCCAAGGCTT-3' G: 5'-VIC-CAGAGCCGCCTCCCA-BHQ1-3' A: 5'-FAM-CAGAGCCACCTCCCA-BHQ1-3	50	101	ПЦР-РВ
SNAP25	rs11547859	F: 5'-GGCATGAACCATATCAACCA-3' R: 5'-CCCAGTACCTACTTGTTACAAGGA-3' G: 5'-FAM-GGCTGAGAGAAATTTA-BHQ1-3' A: 5'-VIC-GGCTGAGAAAAATTTA-BHQ1-3'	55	107	ПЦР-РВ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

 $\Pi \coprod P - \Pi \coprod P \Phi$ — полимеразная цепная реакция с последующей оценкой полиморфизма длин рестрикционных фрагментов продуктов амплификации

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени

АС-ПЦР – аллель специфичная полимеразная цепная реакция

Инкубационную смесь составляли в стерильных условиях под ламинаром. Реакцию ПЦР проводили согласно прописям, представленным фирмами-изготовителями коммерческих наборов реагентов. На первой стадии образцы подвергали тепловой денатурации при 94°С в течение 1 минуты. Затем следовали 35-40 циклов, состоящие из

стадии денатурации (94°C, 20 сек), отжига (температура в табл. 1, 10-15 сек) и синтеза (72°C, 15-30 сек). Реакцию ПЦР проводили в амплификаторе ABI 9700 (Life Science, USA) или T100 (Bio-Rad, USA).

2.4. Расщепление ДНК эндонуклеазами рестрикции

Наличие сайтов рестрикции, изменяемых в результате замены, определяли с помощью программ Restriction Mapper v.3 (www. restrictionmapper.org) и/или Vector NTI v.9.

Расщепление ДНК эндонуклеазами рестрикции проводили согласно прописям, представленным производителем. Для проведения одной реакции в каждую пробирку добавляли ПЦР продукт, dH_2O , эндонуклеазу рестрикции, соответствующий буфер. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл. В качестве положительного контроля использовалась ДНК фага λ . Пробирки с готовыми смесями инкубировали в твердотельном термостате при соответствующей температуре не менее двух часов.

Характеристика эндонуклеаз рестрикции, использованных в работе, и соответствующие условия реакций представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика использованных в работе эндонуклеаз рестрикции и условия рестрикции.

Ген	Замена	Фермент	Сайт узнавания	Т инкубации °С	Длины фрагментов
BDNF	rs6265	PspC I	CAC†GTG GTG↓CAC	37	GA=157 AG=157+116+41 GG=116+41
BDNF	rs2049046	Hinf I	G↓ANTC CTNA↑G	37	AA=166+35 AT=249+166+35 TT=249
BDNF	rs11030107	TaqI	T↑CGA AGC↓T	65	AA=118 AG=118+93+25 GG=93+25
ССК	rs11571842	Bsc4I	CCNNNNN↓NNGG GGNN↑NNNNNCC	55	CC=127+41 CT=168+127+41 TT=168
CCKAR	rs1799723 rs1800908	HinfI	$G \downarrow ANTC$ $CTNA \uparrow G$	37	Найдено 4 генотипа: I - AA, GG (103); II - AG, GG (103, 83, 20); III - AG, GT (103, 50, 33, 20); VI - AA,GT (103, 70, 33)
CCKAR	rs1800857	PstI	CTGCA↓G G†ACGTC	37	CC=472; CT=472+350+122; TT=350+122

CCKBR	rs1805000	BstDEI	$C \uparrow TNAG$ $GANT \downarrow C$	60	CC=110+55+38; CT=165+110+55+38; TT=165+38.
CCKBR	rs1805002	Bst4CI	ACN↑GT TG↓NCA	65	AA=237; AG=237+150+87; GG=150+87
CGRP	rs1553005	Mnl I	$CCTC(N)7\uparrow \\ GGAG(N)6\downarrow$	37	CC=118+79+34 CG=118+99+98+79+34 GG=99+98+34
DBH	rs1611115	FauI	CCCGC(N)4↑ GGGCG(N)6↓	55	CC=89+77 CT=166+89+77 TT=166
DBH	rs2097629	BstMA I	$GTCTCN\uparrow \\ CAGAG(N)5\downarrow$	55	GG=179+50 GA=179+132+50+47 AA=132+50+47
MTHFR	rs1801133	HinfI	$G \downarrow ANTC$ $CTNA \uparrow G$	37	CC=163 CT=163+119+44 TT=119+44
MTR	rs1805087	Hae III	GG↑CC CC↓GG	37	AA=211 AG=211+131+80 GG=131+80

2.5. Детекция продуктов амплификации в 2%-ном агарозном геле

Для электрофоретического анализа отбирали равный объем (20 мкл) инкубационной смеси из каждой пробы после проведения рестрикции. Использовали маркер молекулярного веса М50 (50-500 п.н., через 50 п.н.) ООО "Лаборатория Изоген", Москва. Электрофорез проводили при 10-12 В/см в течение 45-90 минут. После электрофореза гель фотографировали в коротковолновом УФ-свете с выводом данных на экран монитора компьютера (использовалась гельдокументирующая система iuVCR).

2.6. Проведение ПЦР в реальном времени

Составление инкубационной смеси проводили в стерильных условиях под ламинаром. Реакцию ПЦР проводили согласно прописям, представленным фирмой-изготовителем зондов и праймеров (ООО "ДНК-Синтез", Россия) или BioCon, LLC (New York).

Для проведения ПЦР в реальном времени использовали коммерческий набор qPCR mix (ЗАО «Евроген», Москва), в 1х состав которого входит по 0,2 мМ каждого дезоксинуклеозидтрифосфата (dNTPs), Таq-ДНК-полимераза (TagPol), буфер для TagPol (концентрация $MgCl_2-3$ мМ). Последовательности зондов, использованных в работе, представлены в таблице 1.

2.7. Статистическая обработка

Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивали методом χ^2 (p>0.05). Для оценки ассоциации исследованных замен использовали точный двустороний критерий Фишера и критерий Пирсона (тест χ^2), расчёты проводили в пакете программ WinPepi (http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html) (Abramson J.H., 2011), статистически достоверными считались результаты при вероятности ошибки p<0.05. Выбор моделей наследования (доминантная или рецессивная) производился в соответствии с критерием Акаике (AIC). Расчет отностительного риска развития заболевания проводили по формуле RR= p_1/p_0 .

Выявление ассоциированных с мигренью комплексных генотипов проводили с использованием программы **анализа полигенных данных** APSampler v3.6 (Favorov et al., 2005), в которой используется в качестве основных тестов:

- точный тест Фишера (односторонний) для исследования значимости взаимосвязи между двумя переменными. Оценка достоверности ассоциации выявленных генотипов с заболеваниями.
- **OR** (**ODDS RATIO**) отношение шансов это статистический показатель, определяемый как шанс наличия воздействия в основной группе, деленный на шанс наличия воздействия в группе контроля (использовался с доверительным интервалом СІ (95%)). Отношение шансов математически равнозначно относительному риску развития заболевания у больных по сравнению с контрольной группой.
- получение скорректированных значений p-value с помощью **поправки Бонферрони**. Данный метод является одним из самых известных и простых способов контроля над групповой вероятностью ошибки. Производится деление исходного уровня значимости на число сравнений, а затем сравнение результата с p-value.
- проверка составных маркеров методом **Вестфолла-Янга (Westfall and Young)**, который сравнивает лучшее из наблюдений с лучшими же наблюдениями в перемешанных выборках.
- **FDR** величина, показывающая вероятность найти ложный результат среди отобранных.

2.8. Построение схем сигнальных путей

В биоинформационном исследовании была использована программа Pathway Studio 10 ® и реферативная база данных ResNet 11 ® компании Elsivier (США). Объектами базы данных являются аннотации биологических объектов (в частности, белков, клеточных процессов и болезней), а также аннотации функциональных связей между ними, сформированные в результате обработки текстового массива полнотекстовых статей и абстрактов, индексированных в интернете. Таким образом, каждая связь содержит не менее одной ссылки на литературный источник.

Для построения схем сигнальных путей патогенеза мигрени был использован адаптированный алгоритм построения схем сигнальных путей болезней в PathwayStudio.

Алгоритм построения схем сигнальных путей болезни

- 1) На первых этапах рекомендуется подробно ознакомиться с болезнью, по литературным данным составить схему патогенеза и составить список генов / белков, принимающих участие в патогенезе. Все это было сделано ранее, поэтому мы сразу приступили к построению схем сигнальных путей.
- 2) Построение схем сигнальных путей в PathwayStudio. Искали готовые сигнальные пути (из базы данных ResNet) в которых присутствуют ключевые участники (properties=>found in pathways). Готовые сигнальные пути брали за основу (как блоки) для создания сигнального пути заболевания. Если процессы идентичны для ключевых участников, то их помещали на один сигнальный путь. Отмечали их состояние при мигрени (мутация, изменение экспрессии) согласно найденным нами ранее литературным данным.

Если позволяли возможности PathwayStudio, строился обобщённый сигнальный путь (overview pathway). При получении нескольких одинаковых путей в разных типах клеток строились схемы сигнального пути для каждого типа клеток, так чтобы избежать клонирования объектов и связей. Строились отдельные сигнальные пути, если необходимо было разделить процессы по типам клеток (например, в клетке А синтезируется лиганд, а в клетке В этот лиганд активирует сигнальный путь, ведущий к болезни).

Если в ResNet не было связей между объектами, а по литературным данным они должны быть, то добавлялась новая связь, с обязательным подтверждением её ссылки на литературный источник. Проблемы возникают при добавлении связей, описанных в

литературе до 80-х годов. Часто такая информация относится к уже «энциклопедическим знаниям». В данном случае давалась ссылка на обзор, где есть описание данной связи.

На следующих рисунках представлены изображения всех используемых при построении сигнальных путей объектов и связей (рис. 3, 4).

Объекты

Ниже показаны обозначения объектов, используемых при построении сигнальных путей в программе PathwayStudio (рис. 3).

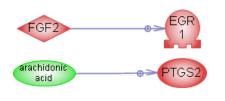


Рисунок 3. Обозначения объектов, используемые при построении сигнальных путей в программе PathwayStudio.

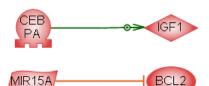
Связи

Ниже показаны обозначения связей, используемых при построении сигнальных путей в программе PathwayStudio (рис. 4).

Экспрессия гена



Expression – регулятор изменяет уровень белка-мишени посредством регуляции экспрессии гена или стабильности белка.

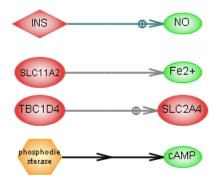


MIR15A

PromoterBinding – регулятор связывается с промотором мишени.

miRNAEffect – регулятор связывается с мРНК мишени и ингибирует её экспрессию.

Метаболомика / Молекулярный транспорт и модификация

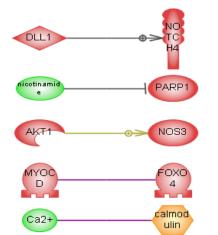


MolSynthesis – регулятор изменяет концентрацию мишени (малой молекулы).

MolTransport – регулятор выполняет или регулирует экспорт, импорт или секрецию мишени.

ChemicalReaction (фермент) белок катализирует химическое изменение мишени (малой молекулы).

Протеомика/Физическое взаимодействие (исключая связывание с промотором и регуляцию через миРНК)

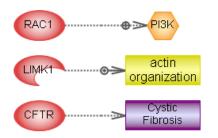


DirectRegulation – регулятор участвует в активности мишени посредством физического взаимодействия.

ProtModification – регулятор фосфорилирует или как-то иначе физически модифицирует мишень (дефосфорилирует, ацетилирует, расщепляет и пр.).

Binding – физическое взаимодействие между молекулами (не указывается направление).

Регуляция (менее специфичная, чем в предыдущих пунктах)



<u>Regulation</u> — природа или механизм связи между регулятором и мишенью неизвестны или не указаны в литературе, описывающей связь.

Рисунок 4. Обозначения связей, используемые при построении сигнальных путей в программе PathwayStudio.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Поиск в базах данных научной литературы генов, ассоциированных с мигренью

Достоверные биомаркеры мигрени, особенно генетические маркеры, могут позволить прогнозировать предрасположенность к болезни и тяжесть ее течения. В данной работе представлена информация о генетических маркёрах, ассоциированных с мигренью.

Исходный список генов был составлен с использованием программы PathwayStudio10 ® и реферативной базы данных ResNet11 ® компании Elsivier (США). База данных ResNet11 содержит информацию о находящихся в интернет доступе источниках на 14 декабря 2014 года (данные экстрагированы в процессе обработки 23 миллионов статей). Были отобраны все гены, для которых программа нашла связь GeneticChange с мигренью.

Далее детально анализировали статьи из списка. Учитывали оригинальные статьи, в которых были получены статистически значимые результаты (положительная ассоциация определённой модификации гена, какого-либо из его вариантов с заболеванием, симптомом или группой симптомов, взаимодействие с другим геном, ассоциация генотипов или аллелей разных генов, наличие мутации в семьях с высокой представленностью заболевания и косегрегация генетического нарушения с проявлением заболевания), а также обзоры, в которых была значимая информация (указание, каким образом ген связан с мигренью, наличие ссылки на статью с оригинальным исследованием). Все ссылки на оригинальные исследования, если таковые были в обзоре, также добавлены в таблицу. При малом количестве информации о каком-либо гене (три и менее статьи) могли быть учтены менее достоверные результаты с указанием на это (например, вероятная ассоциация).

Таблица, в которой представлены полученные в результате анализа данные, приведена в приложении 3.

Таблица имеет следующую форму:

Гены, связанные с мигренью

Название	Возможные	Маркёры	Метод	Параметры	Комментарии	MedLine
гена	причины связи		детекции	выборки		Reference
	с мигренью					

Столбцы таблицы:

- 1) Название гена обозначение гена, которое на данный момент считается основным в соответствии с информацией, указанной в БД NCBI.
- 2) Возможные причины связи с мигренью.
- 3) Маркёры может быть один или сразу несколько вариантов: 1) найдена ассоциация с мутацией (указан тип: SNV, делеция, STR, VNTR), 2) связь с другим геном, уже ассоциированным с мигренью, 3) результат полногеномного исследования.
- 4) Метод детекции.
- 5) Параметры выборки число пациентов, число контролей, этническия принадлежность выборки, если не указано страна, где было проведено (nP число пациентов, а nC число контролей).
- 6) Комментарии развернутое описание, какое генетическое или биохимическое изменение с каким проявлением связано (тип мигрени, возраст, пол пациентов, особенности симптоматики).
- 7) Ссылка на источник PMID статьи и ее тип: R обзор (review), OA статья, описывающая оригинальное исследование (original article).

Для каждой статьи тип связи с мигренью, размер выборки и ссылка расположены на одной строке, для более удобного поиска. В результате найдено 147 генов, связанных с мигренью. Далее эти гены, для удобства, были распределены по функциям, что наглядно отражено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение белков и генов, найденных при анализе литературы и выбранных из полученного списка, по участию их в выполнении различных процессов и функционировании разных систем, задействованных в патогенезе мигрени.

Участие в процессая Система Глутаматергическая	3 3	Метаболизм нейротрансмит- теров GPT	Транспорт и рецепция нейротрансмиттеров МТDH, STX1A, SLC1A2, GRIN2B, GRM5	Мембранный потенциал GRIA3, GRIA1	Нейрогенез	Воспаление	Другое
Серотонинергическая	HTR1B, HTR1A, HTR2A, HTR7, HTR1D, HTR1F, HTR2B, HTR3A, PENK	TDO2, TPH1	SLC6A4, VDR				
Дофаминергическая		ADH1B, DBH, MAOA, COMT	SLC6A3, VDR, CCKAR, DRD2	DRD2, DRD3, DRD4			
Цикл фолатов				MTHFR, MTHFD1, TYMS			
Половые гормоны		CYP19A1					ESR1, ESR2, FSHR, PGR, OXT, PRL
Сосуды	CALCA, RAMP1, EDN1, EDNRA, EDNRB, ACE, NOS1, NOS2, NOS3, VIP, TAC1, ADCYAP1, ADCYAP1R1, KNG, PTEN		HRH3			ICAM1	VEGFA, NOTCH3, NOTCH4, LPR1, F2, F5, VWF, FGA, lipoprotein a, THBD
Ионные каналы			ADRB2	TRPM8, KCNAB3, KCNB2, KCNG4, KCNJ10,			APEX1

				KCNK18, KCNN3, RHAG, CACNB2, CACNB4, TRPV1, KCNMA1,			
Иммунная система						TNFRSF1B, TNFRSF1A, TNF, TLR4, PTGS2, PLAUR, IL1B, IL1A, IL4, IL6, IL10, IL13, CRP, HLA- DRB1, IgE, IFNA2, S100B, TGFB1	
Внеклеточный матрикс							TGFBR2, MMP2, MMP3, MMP9, TIMP-1, TIMP-2
Болевая чувствительность			ADORA1	AQP4	NGF	GDNF, ADM	ACHE, ORM1, MEP1A, LTA
Другие	PNOC	CYPA2, SULT1A1	PRRT2, SPTAN1	CSNK1D, ANKK1, FOS, NPY	ASTN2, PHACTR1, BDNF, MEF2D		APOE, CNR1, POLG, GABRA3, GABRQ, GABBR2, GABRB3, HFE, SLC20A2, PRDM16, INSR, PON1, HCRTR1, ADIPOQ, CAT, ENO2, INSR, INS, POMC

3.2. Гипотетические схемы сигнальных путей мигрени

Одна из основных проблем в изучении механизмов патогенеза мигрени отсутствие моделей данного заболевания у животных (за исключением СГМ). Это связано в первую очередь с практически невозможным определением и анализом головной боли у животных. И хотя имеется публикация, описывающая методику определения болевого ощущения у мышей, данные исследования остаются интенсивности недоступными из-за большого вклада субъективного фактора в анализ поведения животных. Другая, не менее значимая проблема, - сложность в переносе данных о механизмах развития редких наследственных форм мигрени (семейная гемиплегическая мигрень) на классическую мигрень (как с аурой, так и без). СГМ значимо отличается от классической мигрени по клиническим характеристикам и сопутствующим заболеваниям, а также по типу наследования. Сходством является только несколько симптомов, из которых на наш взгляд следует обратить внимание на ауру, распространяющуюся корковую депрессию (РКД), вазодилатацию и боль. Между тем, наличие хорошо охарактеризованных моногенных форм мигрени человека позволяет использовать идентифицированные гены как отправные точки для реконструкции происходящих при развитии мигренозной атаки межмолекулярных взаимодействий.

В настоящее время, в результате стремительного развития посттеномных технологий, появляются программные продукты, позволяющие концентрировать и систематизировать большие объемы генетической информации, выстраивать гипотезы относительно генных сетевых взаимодействий. Одной из таких программ является Pathway Studio® (Elsevier), которую мы использовали в своей работе.

3.2.1. Гипотетические схемы сигнальных путей патогенеза семейной гемиплегической мигрени

На данном этапе работы мы провели анализ молекулярных и межклеточных процессов при патогенезе 3-х форм семейной гемиплегической мигрени. Особенностями СГМ являются частая аура, нейрональная гипервозбудимость и РКД.

Ген *CACNA1A* кодирует основную субъединицу вольтаж-зависимых нейрональных кальциевых каналов (Cav2.1), и его мутации вызывают развитие СГМ I типа (СГМ1). Основной функцией нейрональных вольтаж-зависимых кальциевых каналов является модуляция выхода преимущественно возбуждающих нейротрансмиттеров, как в нервномышечном синапсе, так и в центральных синапсах, в основном в мозжечке, стволе и коре

мозга (Catterall, 1998). В настоящее время открыты более 30 мутаций этого гена, которые могут проявляться различными фенотипическими вариантами — чистыми формами СГМ, сочетанием СГМ с мозжечковой атаксией различной степени выраженности или фатальной комой, связанной с тяжелым отеком мозга (de Vries et al., 2007). На клеточных моделях было показано, что различные типы мутаций в гене *CACNA1A* при СГМ І типа вызывают различные варианты каналопатии: нарушение проводимости ионного канала, изменение его кинетики или структуры (Cao et al., 2004; Hans et al., 1999; Kraus et al., 2000; Tottene et al., 2002), что приводит к усилению тока ионов кальция через вольтаж-зависимые каналы. Измененные кальциевые каналы открываются под воздействием меньшего уровня электрического напряжения по сравнению с диким типом, и ток ионов внутрь клетки происходит после меньшей степени деполяризации (Pietrobon et al., 2010). Более того, измененные каналы дольше остаются открытыми по сравнению с диким типом.

Ген *ATP1A2* кодирует α2 субъединицу глиальной и нейрональной K+/Na+-ATФазы, и мутации в этом гене приводят к развитию СГМ II типа (СГМ2). Идентифицировано более 50 мутаций в гене *ATP1A2* (Maagdenberg et al., 2010). Снижение активности K+/Na+-ATФазы приводит к нарушению обратного захвата клетками глии ионов калия и глутамата из синаптической щели.

Ген *SCN1A*, мутации в котором приводят к развитию СГМ III типа (СГМ3), кодирует структуру формирующей пору α1-субъединицы вольтаж-зависимых натриевых каналов (Nav1.1). Этот тип ионных каналов представлен преимущественно в теле и проксимальной части дендритов ингибирующих вставочных нейронов (Yu et al., 2006). Подобное специфическое расположение Nav1.1-каналов играет ключевую роль в развитии гипервозбудимости дендритов, важнейшего компонента синаптической передачи. На сегодняшний день обнаружено 8 мутаций этого гена. Мутация Gln1489Lys приводит к ускорению восстановления после быстрой блокады Nav1.1-каналов, что вызывает повышение нейрональной возбудимости (Dichgans et al., 2005).

Исходя из этих данных, нами построены схемы гипотетических молекулярных сигнальных путей, описывающие причины и возможные механизмы для развития ауры и РКД, в случае семейной гемиплегической мигрени. Результат работы представлен на рисунке 5, где белым цветом отмечены белки CACNA1A, ATP1A2 и SCN1A.

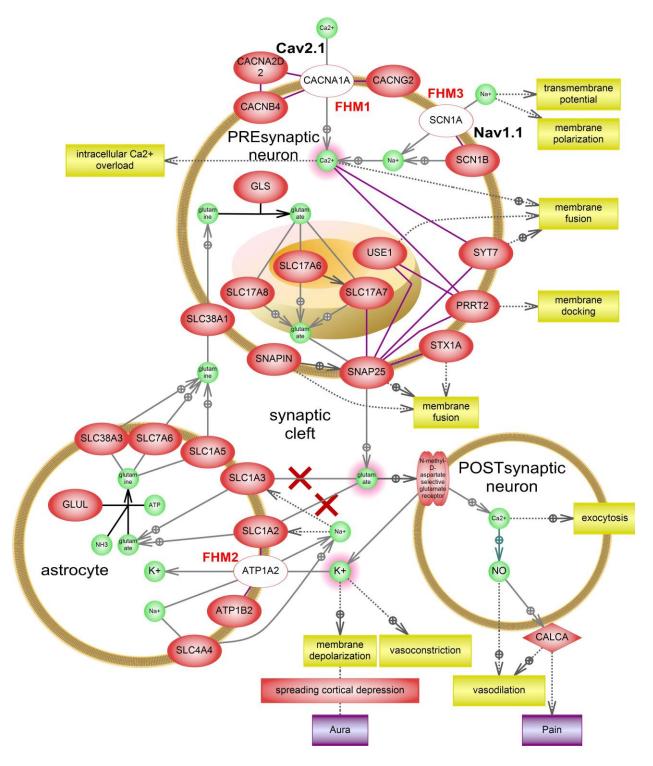


Рисунок 5. Сигнальные пути, ведущие к развитию корковой распространяющейся депрессии => ауре и вазодилатации = боли. Выбелены — белки с потерей функциональности. Подсвечены красным — молекулы и процессы с патологическим увеличением концентрации.

В случае СГМ1 происходит повышение внутриклеточного кальция, что приводит к слиянию везикул с мембраной и выбросу глутамата в синаптическую щель. При СГМ2

снижение или потеря активности активации K+/Na+-ATФазы приводит к накоплению калия в межклеточном пространстве, а натрия внутри клетки. Это нарушает работу транспортеров глутамата и увеличивает концентрацию глутамата в синаптической щели. Мутация в гене СГМ3 приводит к изменению транспота натрия через мембрану, что ведет к увеличению внутриклеточного кальция и выбросу глутамата в синаптическую щель. Таким образом, ключевым моментом в нашей схеме является паталогическое увеличение при всех типх СГМ концентрации глутамата в синаптической щели. Дальше при всех типах СГМ молекулярные процессы идут одинаково.

Глутамат активирует NMDA рецепторы на постсинаптических нейронах. Активация NMDA рецепторов приводит к деполяризации мембраны, посредством выброса калия на поверхность клетки из внутриклеточного пространства. Гипер деполяризация является основой для возникновения РКД — распространяющейся деполяризации клеток мозга. Аура, предшествующая мигренозному приступу, является следствием распространяющейся корковой депрессии. Также выброс калия приводит к вазоконстирикции ближайших сосудов. По данным некоторых авторов, вазоконстрикция предшествует боли и вазодилатации и происходит параллельно с распространяющейся корковой депрессией (Gunner et al., 2008; Viola et al., 2012). Далее через NMDA рецепторы происходит индукция синтеза оксида азота (NO), который в свою очередь приводит к выбросу CGRP (CALCA) и, вместе, они приводят к развитию вазодилатации и боли.

Слева изображен цикл глутамат-глутамин-глутамат. Синтез глутамата происходит в пресинаптических нейронах (фермент GLS – глутаминаза). Удаление из синаптической щели осуществляют астроциты. В астроцитах происходит перевод глутамата в глутамин с участием ATФ, NH3 и фермента GLUL (глутамат-аммоний лигаза). Дальше глутамин транспортируется во внеклеточное пространство, а затем захватывается нейронами, где снова переводится в глутамат.

Таким образом, нами впервые предложена модель сигнальных путей всех форм семейной гемиплегической мигрени. Новизна данной модели заключается в выявлении общей точки пересечения патологических молекулярных процессов — избытка глутамата в синаптической щели, далее реализующего процессы, ведущие к основным симптомам мигрени. Данная модель может быть использована как отправная точка для создания схем сигнальных путей обычной мигрени.

3.2.2. Гипотетические схемы сигнальных путей классической мигрени

При построении схем сигнальных путей классической мигрени, мы опирались на имеющиеся у нас схемы сигнальных путей СГМ. Основные теоретические предпосылки: сосудистая теория мигрени, роль распространяющейся корковой депрессии на начальных этапах приступа, участие в патогенезе мигрени глутамата и дофамина. Другой критерий, также определивший стратегию работы, - поместить на сигнальные пути как можно больше молекул из созданного нами списка. Ниже (рис. 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13) представлены полученные сигнальные пути. На всех рисунках белым выделены белки, для которых показан полиморфизм кодирующих генов (из составленного нами списка), а красным подсвечены молекулы с увеличенным по отношению к норме количеством, синим – с уменьшенным.

Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве субстрата используют производные фолиевой кислоты. Клинические последствия повышения уровня гомоцистеина в плазме включают повреждения эндотелия клеток, спонтанное возбуждение клеток тройничного нерва и изменения в коагуляционых свойствах крови (Hering-Hanit, 2001). Спонтанное возбуждение тройничных клеток приводит к воспалению в мозговых оболочках и расширению сосудов головного мозга, и, как предполагают, частично вызывают боль, связанную с мигренью (Parsons, 2003). Таким образом, нарушение функции гомоцистеина может увеличить склонность пациента к развитию мигрени. Окислительное повреждение путем образования супероксидных анионов эндотелия сосудов (автоокисление гомоцистеина) также может увеличить вероятность мигрени и других сосудистых нарушений, таких как инсульт (Das, 2003).

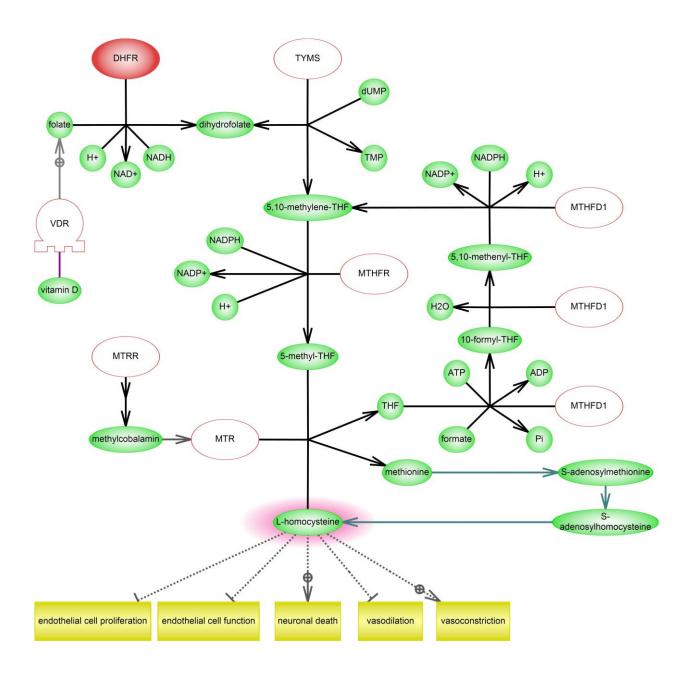


Рисунок 6. Цикл фолатов. Описание в тексте. Гомоцистеин подсвечен краным – наблюдается его избыток.

ЦИКЛ фолатов входит фермента, обнаружены 4 в генах, которых ассоциированные с мигренью мутации. Наиболее изученным является ген МТНFR, кодирующий фермент 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазу. Мутации в нем приводят к гипергомоцистеинемии ассоциируются заболеваниями. И co многими накопления Гипергомоцистеинемия является следствием гомоцистеина, происходит из-за недостатка второго компонента реакции – 5-метилтетрагидрофолата. Показано, что частота встречаемости замены С677Т в выборке пациентов с мигренью достоверно выше частоты замены в выборке здоровых лиц (Kara et al., 2003; Lea et al.,

2004; de Tommaso et al., 2007; Azimova et al., 2010). Между тем, гомоцистеин отрицательно влияет на расширение сосудов и положительно на их сокращение, что не согласуется с сосудистой теорией патогенеза мигрени. Полученные нашим коллективом (Sergeev et al., 2011) и другими авторами данные демонстрируют, что наличие замены в гене MTHFR коррелирует не только с повышенным риском развития мигрени с аурой, но и целым рядом симптомов, отягчающих течение заболевания (тошнота, фото- и фонофонофобия), а также с изменением электрофизиологических показателей у больных. Мутации **TYMS** MTHFD1, кодирующих тимидилат генах И синтазу метилентетрагидрофолат дегидрогеназу, соответственно, предположительно так же отвечают за патогенез мигрени в комплексе с мутацией в гене MTHFR (Oterino et al., 2005). Изменения в генах TYMS и MTHFD1 также приводят к нарушению фолатного цикла и снижению уровня 5-метилтетрагидрофолата, участника реакции с гомоцистеином.

Фермент МТR катализирует реметилирование гомоцистеина в метионин путем передачи метильной группы от 5-МТНF гомоцистеину (Fowler, 2001). Реакция позволяет обеспечить метионином для производства S-аденозилметионин (SAM), универсального донора метильных групп (Sharp and Little, 2004). Кобаламин (cobalamin) действует в качестве кофактора для этой реакции, в результате комплекс, cobalamin-МТR, связывает метильную группу из 5-methyl-THF с образованием methylcobalamin-МТR, который передает метильную группу гомоцистеину, оставляя cobalamin-МТR. Метионин синтаза редуктаза (МТRR) активирует комплекс methylcobalamin-МТR путем восстановительного метилирования, используя AdoMet как метильный донор (Leclerc et al., 1998).

Витамин D и его рецептор влияют на накопление фолата клетками. Мутации в рецепторе витамина D (VDR), также ассоциированные с мигренью, приводят к снижению интенсивности этого процесса.

Таким образом, рассматриваемые мутации приводят к повышению гомоцистеина в крови, что в свою очередь ведет к связанным с развитием мигрени процессам: изменения тонуса сосудов, усиление нейрональной активности и передачи импульса нейронами, а также формирующей ауру деполяризации мембран.

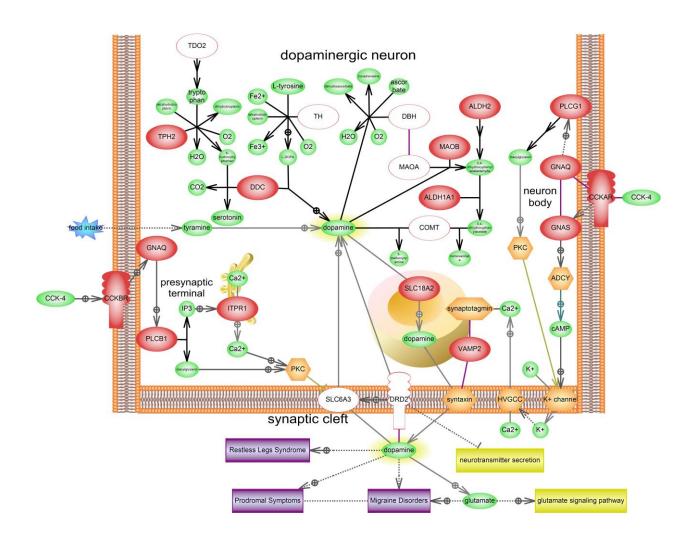


Рисунок 7. Синтез и циркуляция дофамина. Описание в тексте. Дофамин подсвечен жёлтым цветом для лучшей идентификации.

На рисунке 7 представлены основные пути биосинтеза и выброса дофамина. По литературным данным, связь с мигренью показана для генов, кодирующих ферменты синтеза дофамина: дофамин-бета гидроксилаза (*DBH*), тирозин гидроксилаза (*TH*), моноаминоксидаза А (МАОА) и катехол-О-метилтрансфераза (СОМТ). Мутации в генах *DBH*, *COMT* и *MAOA* приводят к накоплению внутриклеточного дофамина, тогда как мутация в гене *TH*, наоборот, снижает его синтез. Мутация в гене, кодирующем переносчик дофамина (*SLC6A3*), снижает обратный захват дофамина, так же, как и мутация в гене *DRD2*, кодирующем D2 рецептор дофамина. Короткая изоформа этого рецептора находится на пресинаптической мембране и регулирует обратный захват и выброс дофамина по принципу обратной связи. Основным регулятором выброса и обратного захвата дофамина является холицистокининергическая система, состоящая из продуктов гена препрохолицистокинина (*CCK*) и двух рецепторов ССК. Следует

отметить, что в мозге основным продуктом ССК является тетрагастрин, или ССК4, – сильный анксиогенный нейропептид. Локализация обоих рецепторов показана на мембране дофаминергических нейронов. При этом рецептор первого типа (CCKAR) локализуется на теле нейрона и регулирует выброс дофамина через активацию протеинкиназы C или цАМФ – открытие калиевых каналов открытие потенциалзависимых кальциевых каналов – активация внутриклеточным кальцием синаптогнамина и слияние дофамин-содержащих везикул с мембраной. Рецептор второго типа (CCKBR) локализуется на пресинаптической терминале дофаминергических нейронов и регулирует процесс обратного захвата дофамина через сигнальный путь выброса кальция из эндоплазматического ретикулума во внутриклеточное пространство, что активирует протеинкиназу С. Последняя фосфорилирует и активирует рецептор дофамина 2 и переносчик дофамина, что позволяет ему избежать деградации в процессе рециклинга и вернуться на мембрану, где он и выполняет свою основную функцию. По всей видимости, смысл работы тандема двух рецепторов ССК4 состоит в активации выброса дофамина и одновременной активации его обратного захвата. Нарушение слаженой работы холецистокининергической системы может приводить как к недостатку дофамина в синапсе в нужный момент, так и к его избытку. Сам дофамин связан с коморбидным мигрени (до 50% случаев) синдромом беспокойных ног (Restless Legs Syndrome) и различными продромальными синдромами. Помимо этого, дофамин активирует выброс глутамата, что активирует глутамат-опосредованную передачу сигнала.

Также на схеме отмечено поступление с пищей одного из предшественников дофамина – тирамина, который является триггером мигренозной атаки.

Таким образом, исходя из данной схемы сигнальных путей, описанные в литературе мутации в следующих генах дофаминергической системы: *DBH*, *COMT*, *MAOA*, *SLC6A3* и *DRD2* должны приводить к усилению проявлений продрома (включая, синдром беспокойных ног). Регуляция биосинтеза и выброса-захвата дофамина приводит к накоплению как внутриклеточного, так и синаптического дофамина, что, несомненно, влияет на активность нижестоящих нейронов, вызывая выброс других нейромедиаторов, в первую очередь глутамата.

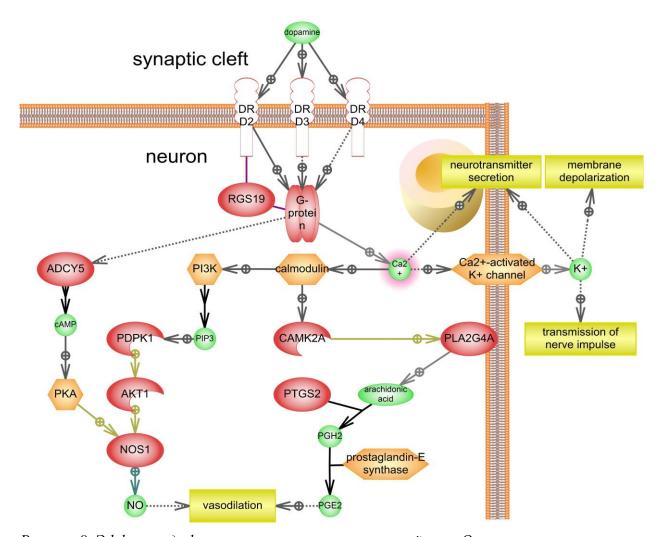


Рисунок 8. Эффекты дофамина в постсинаптическом нейроне. Описание в тексте.

На рисунке 8 представлены возможные эффекты выброса дофамина в постсинаптическом нейроне. Активация рецепторов дофамина 2, 3 и 4 (гены которых ассоциированы с мигренью) приводит к инициации синтеза оксида азота (NO) и простогландина E2, которые являются активными вазодилататорами. Вазодилатация сосудов — один из основных симптомов мигрени. Появление цитоплазматического кальция приводит также к открытию кальций-активируемых калиевых каналов, что приводит к выбросу калия и деполяризации мембраны. Это приводит к дальнейшей электрохимической передаче сигналов другим нейронам или клеткам глии, а также к индуцированому изменением мембранного потенциала выбросу нейромедиаторов из рассматриваемой клетки. Между тем мутации в генах рецепторов дофамина D2 (длинная изоформа, локализованная на постсинаптической мембране), D3 и D4 снижают их активность. Таким образом, исходя из построенных сигнальных путей, мутации в генах DRD2, DRD3 и DRD4 должны носить протективный характер по отношению к развитию вазодиляции, вызваной нейрональным NO и PGE2 и его производными.

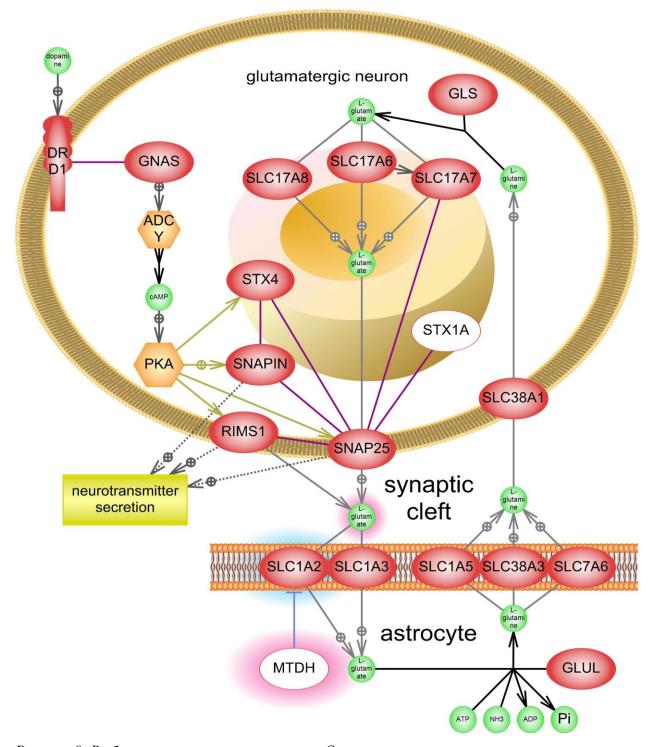


Рисунок 9. Выброс и циркуляция глутамата. Описание в тексте.

На данной схеме отражены сигнальные пути цикла синтеза-выброса-захвата глутамата. В последние годы активно обсуждается роль глутамата в патогенезе мигрени. Опираясь на построенные нами ранее гипотетические сигнальные пути семейной гемиплегической мигрени и роли глутамата в патогенезе СГМ, мы расширили схему биосинтеза глутамата, чтобы поместить на нее 2 белка из списка генов. Мозгоспецифичный белок синтаксин 1A (STX1A) является важнейшим компонентом

комплекса белков, обеспечивающего слияние везикул с пресинаптической мембраной в момент выброса глутамата. Характер замены в гене STXIA, ассоциированной с мигренью, не известен. Скорее всего, она приводит к неправильной состыковке везикул с мембраной, из-за чего может нарушаться выброс глутамата. SNV в регуляторной области гена MTDH увеличивает его экспрессию, что негативно сказывается на экспрессии гена SLC1A2, являющегося переносчиком глутамата. Это увеличивает концентрацию глутамата в синаптической щели, что приводит к деполяризации мембран постсинаптических нейронов и РКД, а также запускает ряд процессов, описанных на последующих рисунках. D1 Выброс глутамата регулируется дофамином через рецепторы: активация аденилатциклазы – синтез цАМФ – активация протеин киназы А (РКА), которая в свою очередь фосфорилирует ряд задействованных в экзоцитозе белков. Основная роль в глутамата принадлежит белку RIMS1, регулирующему мембранный экзоцитоз. Именно его фосфорилирование протеин киназой А описывают как инициация выброса глутамата.

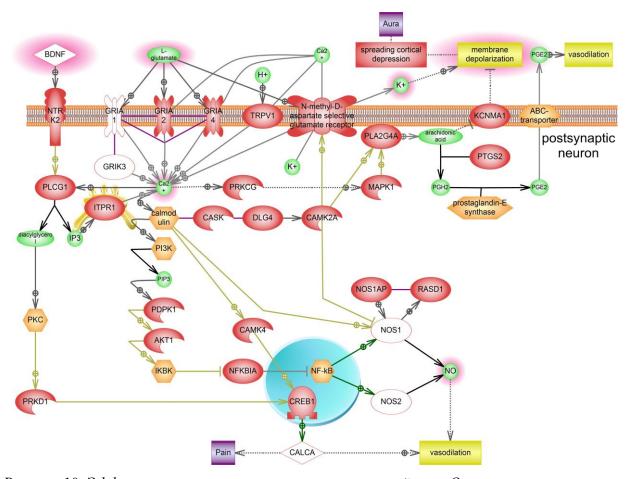


Рисунок 10. Эффект глутамата в постсинаптическом нейроне. Описание в тексте.

Глутамат в синаптической щели активирует на постсинаптической мембране ионнотропные рецепторы глутамата (AMPA и NMDA). Это активирует ток кальция в клетки, что в свою очередь запускает сигнальные пути:

- 1) выброс калия через NMDA рецепторы и деполяризацию мембраны, что приводит к РКД и ауре;
- 2) активации синтеза сильного сосудорасширителя NO (как через фосфорилирование нейрональной NO синтазы кальмодулином, так и активации синтеза индуцибельной NO синтазы по NF-карраВ пути);
- 3) активируется синтез простогландина E2, промежуточный метаболит которого арахидоновая кислота блокирует работу кальций-зависимого калиевого насоса, что еще больше способствует деполяризации мембраны и развитию ауры.

Показано, что одним из важных путей активации NOS3 является связывание нейрональным NMDA-рецептором, который повышает внутриклеточного Ca^{2+} и активирует NOS1 с помощью кальмодулина (Dawson et al., 1994). Чрезмерная NMDA-NO активность приводит к пагубным функциональным и структурным эффектам (Bal-Price and Brown, 2001; Stewart and Heales, 2003). Изменения в глутаматергической трансмиссии и активности NMDA-рецепторов наблюдаются при депрессии. Антидепрессанты сокращают выброс глутамата в гиппокампе и подавляют экспрессию NMDA-рецептора (Joca et al., 2007; Kulkarni and Dhir, 2009). Выброс глутамата увеличивается с помощью образования NO, полученного от NOS2, из астроцитов и/или микроглии благодаря активации с помощью провоспалительных цитокинов (Bal-Price and Brown, 2001; Stewart and Heales, 2003). Взаимодействие NOS1-NOS2 приводит к избыточному синтезу NO, обладающему нейротоксичным эффектом (Bal-Price and Brown, 2001; Stewart and Heales, 2003). Некоторые исследования показывают, что NOS1 изоформы способствуют повреждению клеток во время воспаления головного мозга, вызванного липополисахаридом (Czapski et al., 2007).

Нейротрофический фактор головного мозга, чья концентрация повышена при мигренозных атаках, активирует приток кальция в цитоплазму. Описанная при мигрени мутация в гене *BDNF* (rs6265) затрагивает лидерную последовательность пропептида и нарушает секрецию BDNF (Sanchez, 2011), способствует его накоплению в эндоплазматическом ретикулуме и секреции большего количества пептида, чем это необходимо в норме.

Таким образом, продукт гена *BDNF* может быть вовлечен в патогенез мигрени. Согласно построенной нами схеме сигнальных путей, SNV в генах *GRIA1*, *GRIK3* и *NOS2* скорее носят протективный характер, т.к. в основном снижают активность кодируемых ими белков.

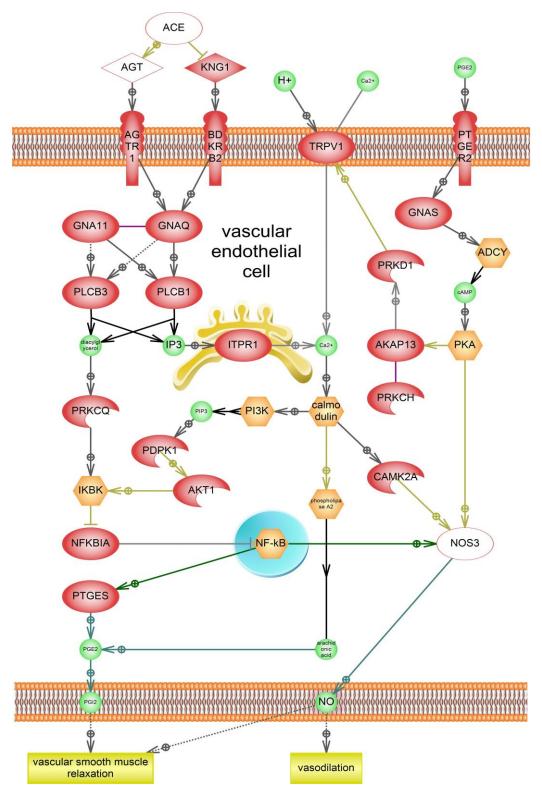


Рисунок 11. Активация эндотелиальной NO-синтазы в эндотелиальных клетках сосудов. Описание в тексте.

Клетки эндотелия сосудов являются основными поставщиками оксида азота при расширении сосудов. На данной схеме отображены основные сигнальные пути, ведущие к активации эндотелиальной NO-синтазы. На предыдущих рисунках отражены сигнальные пути, ведущие к отличному от нормы увеличению концентрации и простогландина Е2. Это вещество запускает в эндотелиальной клетке сигнальные пути, ведущие к активации притока кальция в цитоплазму и индукции кальмодулина, который через кальций/кальмодулин зависимую протеинкиназу 2-альфа активирует эндотелиальную NO-синтазу.

Таким образом, мы видим, что высокий уровень активных сосудорасширяющих агентов ведет к активации синтеза оксида азота в клетках эндотелия сосудов, что собственно и ведет к последующей релаксации гладкомышечных клеток сосуда.

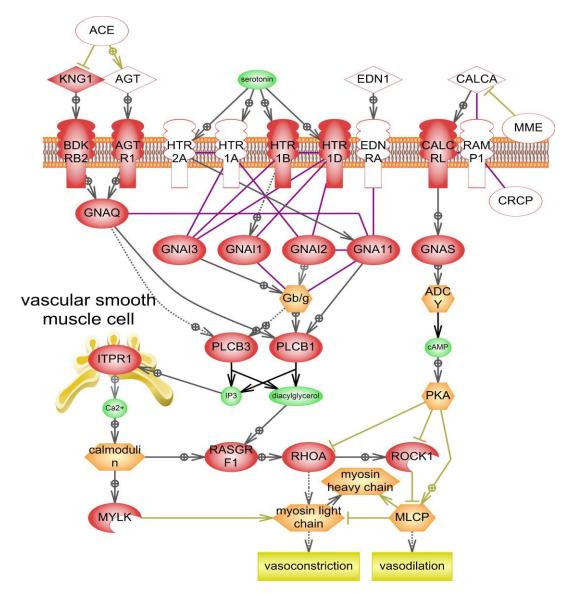


Рисунок 12. Процессы, происходящие в клетке гладкой мускулатуры сосуда. Описание в тексте.

В клетках гладкой мускулатуры сосудов мозга под действием оксида азота (NO) происходит активация фосфатазы легкой цепи миозина (MLCP), что ведет к расслаблению гладкомышечных волокон — основного процесса, проявляющегося симптомом вазодилатации при мигрени.

Отображенные на данной схеме серотонин и его рецепторы, а также эндотелин и его рецептор являются сильными сосудосуживающими агентами (вазоконстрикторами). SNV в генах рецептора серотонина 1A и 2A (HTR1A и HTR2A), эндотелина 1 (EDN1) и его рецептора А (EDNRA) снижают их сосудосуживающее действие и могут рассматриваться как одна из причин расширения сосудов и формирования симптома вазодилатации. Действие наиболее эффективного лекарственного средства — триптана заключается в сосудосуживающем эффекте именно на сосуды головного мозга через 1В и 1D рецепторы серотонина (HTR1B и HTR1D), что сродни действию самого серотонина.

Ассоциированный с мигренью полиморфный вариант D (делеция) в гене *ACE*, кодирующего ангиотензин превращающий фермент, приводит к повышенному содержанию фермента в кровотоке и более интенсивному, по сравнению с нормой, расщеплению ангиотензина. Между тем, данный декапептид является сильным сосудосуживающим агентом, нарушение функций которого ассоциировано практически со всеми сосудистыми заболеваниями. Т.е. делецию в гене *ACE* можно рассматривать как патологическую в контексте сосудистой теории мигрени.

Замены в генах, кодирующих кальцитонин-ген связаный пептид (*CALCA = CGRP*), белки из комплекса его рецептора (*RAMP1* и *CRCP*) и расщепляющей его мембранной металло-эндопептидазы (*MME*), ассоциированы с мигренью. Однозначный патологический эффект здесь, скорее всего, играет металло-эндопептидаза со сниженной, в результате мутации, активностью. Это приводит к повышению уровня *CGRP*, чей активный выброс показан в начале приступа. Известно, что *CGRP* активно индуцирует расширение сосудов, а его содержание в плазме и слюне больных повышено.

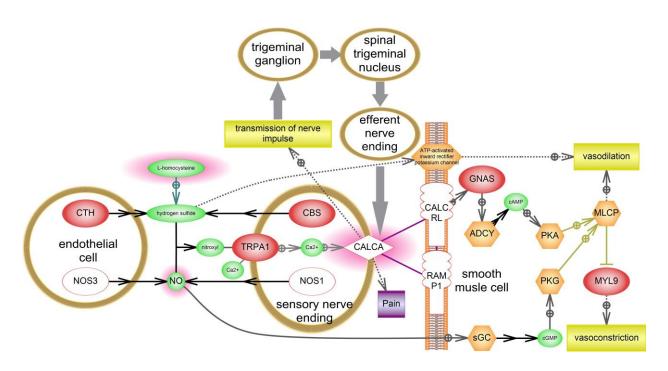


Рисунок 13. Активация выброса CGRP (CALCA), приводящая к возникновению боли и расширению сосудов. Описание в тексте.

В работах последнего года (Eberhardt et al., 2014; Dux et al., 2016) выявлены механизмы, способные активировать одновременно два процесса, ассоциированных с мигренью: расширение менингеальных сосудов (вазодилатация) и боль. В клетках эндотелия сосудов и в нервных окончаниях синтезируются оксид азота (NO) и гидроген сульфид (H_2S) . Эндогенный H_2S производится преимущественно посредством метаболизма серосодержащих аминокислот: начиная с метионина и его преобразования в гомоцистеин. В организме образование H₂S происходит с участием трёх ферментов: (cystathionine-gamma-lyase, цистатионин-у-лиазы CTH). цистатионин-β-синтазы (cystathionine-beta-synthase, CBS) 3-меркаптопируват серотрансферазы (3-И mercaptopyruvate sulfurtransferase, MST). Последний фермент работает в клетках миокарда или в митохондриях нейронов (т.е. не участвует в описываемых нами процессах). Белок СТН локализован в основном в эндотелиальных клетках сосудов, а CBS – в нейронах. Оба фермента, СТН и СВЅ, используют цистеин в качестве основного субстрата при продукции H_2S (Huang et al., 2015). Также H_2S действует на $AT\Phi$ -чувствительные калиевые каналы (ATP-activated inward rectifier potassium channel) гладкомышечных клеток, что также способствует вазодиляции.

Стоит отметить, что при нарушениях в цикле фолатов (который мы рассматривали выше) имеет место избыток гомоцистеина, а большинство рассмотренных сигнальных

путей ведёт к активации эндотелиальной NO-синтазы. Оба вещества (NO и H₂S⁻) свободно проникают через мембраны клеток. Взаимодействуя, они образуют молекулу нитроксил (HNO), которая активирует на окончании тройничного нерва TRPA1 рецептор, это приводит к притоку кальция в клетку. Внутриклеточный кальций активирует экзоцитоз и выброс CGRP (CALCA). Последний активирует вазодилатацию, за счёт релаксации гладкой мускулатуры сосудов, и боль, взаимодействуя с афферентом тройничного нерва. При этом сигнал возвращается на окончание нерва и повторно активирует приток кальция и выброс CGRP (рисунок 14).

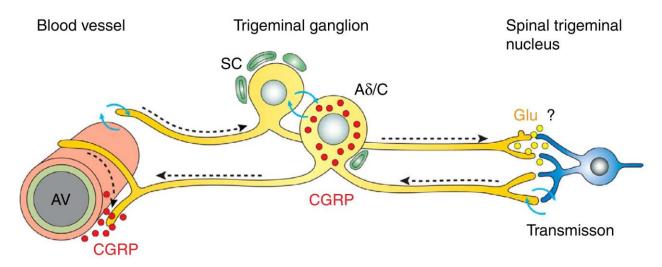


Рисунок 14. Действие CGRP (CALCA) на тройничный нерв (тригеминальную систему) (Eberhardt et al., 2014). Стрелочки — передача сигнала от клетки к клетке. Авторы предполагают, что в передаче сигнала может участвовать глутамат (Glu).

Соответственно, приводя к образованию единожды запущенного цикла, выброс CGRP запускает цикл реакций, приводящих к возникновению самого приступа боли и сопутствующей вазодилатации. Окончание мигренозной атаки являет собой затухание этого циклического сигнала и может быть связано с истощением CGRP.

Таким образом, нами впервые построены схемы сигнальных путей, описывающие возможные механизмы реализации приступа мигренозной боли и сопутствующих симптомов. На данные сигнальные пути помещено большинство продуктов генов, ассоциированных с мигренью по данным произведённого анализа литературы (последняя ревизия — январь 2015 года).

3.3. Поиск ассоциаций генов ACE, BDNF, CCK, CCKAR, CCKBR, CGRP, DBH, MTDH, MTHFR, MTR, NOS1, NOS2, NOS3 и SNAP25 с мигренью

Для дальнейшего молекулярно-генетического анализа нами были отобраны следующие гены: *ACE*, *BDNF*, *CCK*, *CCKAR*, *CCKBR*, *CGRP*, *DBH*, *MTDH*, *MTHFR*, *MTR*, *NOS1*, *NOS2*, *NOS3* и *SNAP25*. Причины их выбора следующие:

- 1. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов гена *MTHFR* с мигренью проводился многими исследователями на разных выборках, кроме российских. В связи с этим, было интересно проверить уже найденные ассоциации на нашей выборке. Для полной картины нами был включен ген, кодирующий другой фермент фолатного цикла *MTR*.
- 2. Продукт гена *ACE* регулирует кровяное давление и ассоциирован с множеством сосудисных нарушений. Принимая во внимание сосудистую теорию патогенеза мигрени, мы включили данный ген в анализ.
- 3. На момент начала нашей работы, исследования полиморфных вариантов генов *BDNF*, *DBH*, *NOS1*, *NOS2*, *NOS3* при мигрени носили единичный характер. Однако эти гены показались нам перспективными исходя из построенных схем сигнальных путей.
- 4. Ген *CGRP* (*CALCA*) был выбран для молекулярно-генетического анализа, т.к. в крови пациентов с мигренью выявлен повышенный уровень белка CGRP.
- 5. Для гена *MTDH* была найдена ассоциация с мигренью в ходе GWAS, на момент начала нашей работы результаты GWAS не были подтверждены на других выборках.
- 6. Гены *ССК*, *ССКАR*, *ССКВR* ранее никем не изучались при мигрени, однако в нашей лаборатории была показана ассоциация генов холецистокининергической системы с паническими атаками, коморбидными мигрени. Это послужило поводом для поиска ассоциаций данных генов непосредственно с мигренью.
- 7. Ген *SNAP25* не изучался при мигрени. Его продукт, белок SNAP25, является мишенью для Ботокса, инъекция которого помогает 70% пациентов с мигренью.

Для данных генов были отобраны ранее изученные в работах других исследователей полиморфные варианты (кроме гена SNAP25, однонуклеотидная замена в котором ранее не исследовалась). Для генов BDNF, CCKAR, CCKBR и DBH было выбрано

несколько SNV для анализа. Одним из критериев отбора полиморфных сайтов в данных генах являлась частота минорного аллеля не менее 5%. Исключением явились замены в генах *ССКВR*, *DBH* и *SNAP25* (на момент начала работы это была единственная замена в гене, затрагивающая его кодирующую последовательность, частота минорного аллеля по базам данных была около 1%.). Характеристика выбранных для анализа полиморфных вариантов генов представлена в таблице 4.

Таблица 4. Характеристика исследуемых в работе замен.

Ген	Замена	Функция
MTHFR	rs1801133 NC_000001.11:g.11796321G>A, NM_005957.4:c.665C>T,	Замена аланина на валин приводит к 30% уменьшению активности MTHFR у гетерозигот и 60% снижению MTHFR
	NP_005948.3:p.Ala222Val	активности у гомозигот (Rozen, 1997).
BDNF	rs2049046 NC_000011.9:g.27723775T>A, NM_001143805.1:c22+18416A>T	Нет данных.
BDNF	rs6265 NC_000011.10:g.27658369C>T, NM_001143807.1:c.196G>A, NP_001137277.1:p.Val66Met	Аллель Мет ассоциирован с аномальной внутриклеточной упаковкой предшественника BDNF и снижением продукции зрелого BDNF в клетках (Chen et al., 2004; Egan et al., 2003), носители одного или двух аллелей Мет имеют пониженный уровень BDNF в плазме, по сравнению с носителями Val/Val генотипа (гомозиготы GG).
BDNF	rs11030107 NC_000011.10:g.27673288A>G, NM_001143805.1:c21-14703T>C	Нет данных.
DBH	rs1611115 NC_000009.12:g.133635393T>C, NM_000787.3:c979T>C	Замена С на Т изменяет транскрипционную активность гена и снижает уровень DBH в плазме. Гомозиготы по аллелю Т имеют самые низкие уровни активности DBH в плазме (Zabetian et al., 2001, 2003; Köhnke et al., 2002; Bhaduri and Mukhopadhyay, 2008; Kosten et al., 2013).
DBH	rs141116007 NC_000009.12:g.133631611_ 133631629del19, NG_008645.1:g.249_267del19	DBH5'-ins/del гетерозиготы ассоциированы со средним уровнем активности DBH в плазме, в то время как гомозиготы del/del и ins/ins ассоциированы с низким и высоким уровнем активности DBH в плазме, соответственно (Cubells et al., 2000).
DBH	rs2097629 NC_000009.12:g.133654578A>G, NM_000787.3:c.1434+1579A>G	Нет данных.
DBH	rs6271 NC_000009.12:g.133657152C>T, NM_000787.3:c.1645C>T, NP_000778.3:p.Arg549Cys	Неконсервативные различия в первичной аминокислотной последовательности. Результаты исследований показывают, что аллельные варианты отвечают за изменения

_		
		фермента (Tang et al., 2005). DBH холофермент является гомотетрамером и замена р.Arg535Cys может привести к образованию дисульфидного мостика и таким образом, изменить активность DBH (Ates et al., 2013).
CGRP	rs1553005 NC_000011.10:g.14972944G>C, NM_001741.2:c709C>G	Нет данных.
MTDH	rs1835740 NC_000008.11:g.97154685T>C	Аллель Т ассоциирован с повышенной экспрессией МТDH (Anttila et al., 2010).
CCKAR	rs1800857 NC_000004.12:g.26489489A>G, NM_000730.2:c.113-5T>C	Аллель С может влиять на эффективность сплайсинга первичного транскрипта <i>CCKAR</i> , что может привести к изменению уровня белка CCKAR (Ocklenburg et al., 2013). Однако изменений в эффективности сплайсинга не были обнаружены (Koefoed et al., 2009).
CCKAR	rs1799723 NC_000004.12:g.26490553T>C, NM_000730.2:c286A>G	Два соседних полиморфных варианта (- 81A/G и -128G/Т по литературе) в 5'- регуляторной области гена <i>ССКАR</i>
CCKAR	rs1800908 NC_000004.12:g.26490600C>A, NM_000730.2:c333G>T	находятся в области, участвующей в регуляции функции промотора (Takata et al., 2002). Для данных замен наблюдается преимущественно совместное наследование.
CCKBR	rs1805002 NC_000011.10:g.6269890G>A, NM_176875.3:c.373G>A, NP_795344.1:p.Val125Ile	Замена валина на изолейцин происходит во второй внеклеточной петле ССКВR, в результате это может повлиять на аффиность рецептора к его лигандам (Kato et al., 1996).
CCKBR	rs1805000 NC_000011.10:g.6260037C>T, NM_176875.3:c.109C>T, NP_795344.1:p.Leu37Phe	Изменяет аминокислотную последовательность рецептора (Okubo and Harada, 2001). Влияние на функционирование рецептора не известно.
CCK	rs11571842 NC_000003.12:g.42264954C>T, NM_000729.5:c213-47G>A	Замена находится в Sp1 цис-элементе, являющимся одним из регуляторов транскрипции гена <i>ССК</i> (Harada et al., 1998). Концентрация ССК пептидов у носителей генотипов СТ и ТТ значительно ниже, чем у носителей генотипа СС (Shindo and Yoshioka, 2005).
NOS1	rs41279104 NC_000012.12:g.117439680C>T	Аллель Т ассоциирован с 30% снижением экспрессии при анализе репортерного гена (Saur et al., 2004).
NOS2	rs2779249 NC_000017.11:g.27801555C>A, NM_000625.4:c1290G>T	Аллель А ассоциирован с приблизительно пятикратным увеличением промоторной транскрипционной активностью <i>NOS2</i> по сравнению с С-аллелем (Fu et al., 2009).
NOS3	rs2070744 NC_000007.14:g.150992991C>T, NM_001160110.1:c813C>T	Аллель С снижает промоторную активность гена <i>NOS3</i> (Nakayama et al., 1999).

SNAP25	rs11547859	Нет данных. Аминокислотная замена не
	NC_000020.11:g.10292945A>G, NM_003081.3:c.227A>G,	описана в литературе.
	NP_003072.2:p.Lys76Arg	
MTR	rs1805087	Замена аспарагиновой кислоты на глицин
WIIK	NC_000001.11:g.236885200A>G,	уменьшает активность фермента, что
	NM_000254.2:c.2756A>G,	приводит к повышению гомоцистеина
	NP_000245.2:p.Asp919Gly	(Matsuo et al., 2001).
ACE	(289BP ALU)/- (FWD)	Наличие (I или Ins, инсерция) или
		отсутствие (D или Del, делеция) 287-289 пар
		оснований последовательности Alu-
		повторов в интроне 16. Данный
		полиморфный вариант отвечает за 50%
		индивидуальных вариаций в активности
		ACE в сыворотке (Rigat et al., 1990; Danser
		et al., 2007), с существенным повышением
		уровня ACE в плазме (Agerholm-Larsen et
		al., 2000; Staessen et al., 1997) и экспрессии
		мРНК АСЕ в тканях (Mizuiri et al., 2001;
		Suehiro et al., 2004) у носителей D аллеля
		или DD генотипа.

Таким образом, практически все отобранные для анализа полиморфные сайты несут функциональное значение. Это поможет в дальнейшем оценить их роль в изменении молекулярных сигнальных путей.

3.3.1. Определение частот генотипов и аллелей в выборке пациентов и случайной выборке

Частоты генотипов и аллелей, полученные в ходе исследования представлены в таблице 7. Частоты аллелей проверялись на соответствие равновесию Харди-Вайнберга в выборке пациентов с мигренью и контрольной выборке (тест χ^2). Результаты приведены в таблице 5. Также в таблице представлены данные о частоте минорного аллеля (МАF) для каждой замены из базы данных NCBI (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNV), кроме замены rs4646994 в гене ACE, полученные в ходе реализации международной программы 1000 геномов (1000 Genomes).

Таблица 5. Частоты аллелей и генотипов проанализированных генов, соответствие равновесию Харди-Вайнберга, частота минорного аллеля по международным базам данных.

Ген	Замена	Генотип	Мигрень	HWP	Контроль	HWP	Аллели	Частоть	і аллелей	MAF
1 CH	Замена	ТСНОТИП	тип рень	11 44 1	Контроль	11 44 1	Аллели	мигрень	контроль	
		AA	0.890		0.909		A	0.942	0.953	
	rs1799723	AG	0.103	0.45	0.088	0.81	G	0.058	0.047	0.1631
		GG	0.007		0.003					
		GG	0.884		0.928		G	0.938	0.963	
CCKAR	rs1800908	GT	0.110	0.52	0.069	0.47	T	0.062	0.037	0.0944
		TT	0.007		0.003					
		TT	0.124		0.749		Т	0.552	0.866	
	rs1800857	CT	0.855	0	0.234	0.83	С	0.448	0.134	0.2302
		CC	0.021		0.017					
		GG	0.841	0.99	0.834	7.0E-5	G	0.917	0.903	
	rs1805002	GA	0.152		0.138		A	0.083	0.097	0.0451
CCVDD		AA	0.007		0.028					
CCKBR		CC	0.655		0.900		С	0.828	0.950	
	rs1805000	СТ	0.345	0.01	0.100	0.32	Т	0.172	0.050	0.0022
		TT	0.000		0.000					
		AA	0.303		0.314		A	0.545	0.554	
CCK	rs11571842	GA	0.483	0.75	0.479	0.57	G	0.455	0.446	0.4513
		GG	0.214		0.207					
		CC	0.386		0.570		С	0.607	0.727	
MTHFR	HFR rs1801133	CT	0.441	0.37	0.315	0.008	Т	0.393	0.273	0.2454
		TT	0.172		0.115					
BDNF	rs2049046	TT	0.234	0.0003	0.285	0.0006	T	0.555	0.573	
DDNF	182049040	AT	0.641	0.0003	0.577	0.0000	A	0.445	0.427	0.4303

1	Ī		0.104	1	0.120	1				
		AA	0.124		0.138			1		
		AA	0.014		0.019		A	0.179	0.140	0.2013
	rs6265	AG	0.331	0.13	0.242	0.97	G	0.821	0.860	
		GG	0.655		0.739					
		AA	0.667		0.758		A	0.833	0.871	
	rs11030107	AG	0.333	0.02	0.227	0.92	G	0.167	0.129	0.1144
		GG	0.000		0.015					
		CC	0.514		0.577		C	0.723	0.742	
	rs1611115	CT	0.418	0.61	0.329	0.007	T	0.277	0.258	0.2127
		TT	0.068		0.094					
		II	0.315		0.361		I	0.565	0.577	
	rs141116007	ID	0.500	0.84	0.434	0.04	D	0.435	0.423	0.4449
DDII		DD 0.185 0.206	0.206							
ДВП	rs2097629	AA	0.338	0.009	0.373	0.61	A	0.625	0.616	
		GA	0.574		0.487		G	0.375	0.384	0.4173
		GG	0.088		0.141					
		CC	0.979		0.965		С	0.990	0.981	
	rs6271	CT	0.021	0.9	0.032	0.01	T	0.010	0.019	0.0208
		TT	0.000		0.003			•		
		GG	0.390		0.425		G	0.620	0.652	
CGRP	rs1553005	CG	0.459	0.75	0.453	0.97	C	0.380	0.348	0.3255
		CC	0.151		0.122			1		
		CC	0.788		0.833		С	0.877	0.888	
MTDH	rs1835740	CT	0.178	0.03	0.108	0	Т	0.123	0.113	0.3510
		TT	0.034	1	0.058	1		1		
		AA	0.644		0.602		A	0.805	0.772	
MTR	rs1805087	AG	0.322	0.77	0.339	0.5	G	0.195	0.228	0.2183
		GG	0.034	1	0.058	1				
ACE	rs4646994	II	0.315	0.37	0.242	0.01	I	0.545	0.457	NA*

		ID	0.459]	0.431]	D	0.455	0.543	NA*
		DD	0.226		0.327					
		GG	0.452		0.493		G	0.688	0.706	
NOS2	rs2779249	GT	0.473	0.22	0.427	0.59	Т	0.312	0.294	0.2720
		TT	0.075		0.080					
		CC	0.178		0.103		С	0.586	0.550	
NOS3	rs2070744	CT	0.815	0	0.894	0	T	0.414	0.450	0.2344
		TT	0.007		0.003					
		CC	0.753		0.772		C	0.877	0.885	
NOS1	rs41279104	CT	0.247	0.09	0.225	0.06	T	0.123	0.115	0.1044
		TT	0.000		0.003					
		AA	1.000		1.000		A	1.000	1.000	**
SNAP25	rs11547859	GA	0.000	_	0.000	_	G	0.000	0.000	0.0116
		GG	0.000		0.000					

HWP – P-value coomветствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга; MAF (Minor allele frequency) – частота минорного аллеля по данным проекта 1000 Геномов (1000 Genomes project), данные взяты из NCBI.

^{* –} нет данных в NCBI.

^{**-} по данным HapMap аллель G выявлен только в японской популяции из Tокио.

Значимые результаты выделены полужирным шрифтом.

Тест на соответствие равновесию Харди-Вайнберга для контрольной выборки показал смещение частот генотипов от нормального распределения в случаях замен: $rs1805002\ (CCKBR)$, $rs1801133\ (MTHFR)$, $rs2049046\ (BDNF)$, rs1611115, rs141116007, $rs6271\ (DBH)$, $rs4646994\ (ACE)$, $rs2070744\ (NOS3)$. Для остальных замен равновесие Харди-Вайнберга соблюдалось.

В случаях несоответствия равновесию Харди-Вайнберга в выборках больных, мы имеем право провести поиск ассоциаций частот генотипов и аллелей с помощью теста χ^2 , так как эта выборка формировалась с использованием жёстких критериев искусственного отбора и, соответственно, не являются случайной. Отклонение от равновесных значений χ^2 указывает на возможную связь с заболеванием.

При изучении полиморфного варианта rs11547859 (c.227A>G) в гене *SNAP25* нами не было обнаружено аллеля G в Московской популяции, вследствие чего эта замена далее не исследовалась.

Значения МАF из баз данных соответствуют полученым нами. Следует сказать, что популяции из Российской Федерации не анализировались в проекте 1000 Genomes. Этим могут объясняться незначительные отклонения частот из нашей выборки, по сравнению с усредненными данными 1000 Genomes.

Значительные отклонения имеются для замен:

соотвествует полученным нами данным.

rs1835740 (MTDH), по данным других проектов MAF = 0.1250 для европейцев; rs2070744 (NOS3), по данным других проектов MAF = 0.4384 для европейцев, что

3.3.2. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов исследуемых генов с мигренью

Распределения частот аллелей в группе больных с диагнозом мигрень и контрольной группе представлены в таблице 6.

Таблица 6. Распределение аллелей в группе больных с диагнозом мигрень и контрольной группе. Жирным выделены значимые замены.

		Мигрень, п	Контроль,				
Ген, замена		(%)	n (%)	χ^2 , p	F, p	OR	CI95%
MELLED		145	165				
MTHFR rs1801133	C	176 (60,7%)	240 (72,7%)	10.131	1.5E-3	0.58	0.41-0.82
181801133	Т	114 (39,3%)	90 (27,3%)	1.4E-3	1.5E-3	1.73	1.21-2.46
		145	362				
BDNF rs2049046	T	161 (55,5%)	415 (57,3%)	0.274	0.624	0.93	0.70-1.24
182049040	Α	129 (44,5%)	309 (42,7%)	0.600	0.624	1.08	0.81-1.43
DDIVE		145	360				
<i>BDNF</i> rs6265	G	238 (82,1%)	619 (86,0%)	2.450	0.121	0.75	0.51-1.10
180203	A	52 (17,9%)	101 (14,0%)	0.117	0.121	1.34	0.91-1.96
DDME		132	156				
<i>BDNF</i> rs11030107	A	220 (83,3%)	272 (87,2%)	0.969	0.377	0.74	0.38-1.39
1811030107	G	44 (16,7%)	40 (12,8%)	0.325	0.577	1.35	0.72-2.64
DDII		146	362				
<i>DBH</i> rs1611115	C	211 (72,3%)	537 (74,2%)	0.391	0.530	0.91	0.66-1.25
181011113	T	81 (27,7%)	187 (25,8%)	0.532	0.550	1.10	0.80-1.51
DDH		146	355				
<i>DBH</i> rs141116007	Ι	165 (56,5%)	410 (57,7%)	0.130	0.726	0.95	0.72-1.26
18141110007	D	127 (43,5%)	300 (42,3%)	0.718	0.720	1.05	0.79-1.40
DDII		136	306				
<i>DBH</i> rs2097629	A	170 (62,5%)	377 (61,6%)	0.064	0.822	1.04	0.77-1.41
132077027	G	102 (37,5%)	235 (38,4%)	0.800	0.022	0.96	0.71-1.31
DDH		146	340				
<i>DBH</i> rs6271	C	289 (99,0%)	667 (98,1%)	0.987	0.417	1.88	0.51-10.34
130271	T	3 (1,0%)	13 (1,9%)	0.321	0.417	0.53	0.10-1.96
CCDD		146	362				
<i>CGRP</i> rs1553005	G	181 (62,0%)	472 (65,2%)	0.932	0.347	0.87	0.65-1.17
151555005	C	111 (38,0%)	252 (34,8%)	0.334	0.517	1.15	0.86-1.54
MTDH		146	360				
rs1835740	C	256 (87,7%)	639 (88,8%)	0.236	0.664	0.90	0.58-1.41
101000710	T	36 (12,3%)	81 (11,3%)	0.627	0.001	1.11	0.71-1.71
CCK1R		146	363				
rs1799723	A	275 (94,2%)	692 (95,3%)	0.567	0.432	0.79	0.42-1.54
	G	17 (5,8%)	34 (4,7%)	0.451		1.26	0.65-2.36
CCK1R		146	363				
rs1800908	G	274 (93,8%)	699 (96,3%)	2.947	0.093	0.59	0.31-1.15
101000700	T	18 (6,2%)	27 (3,7%)	0.086	0.075	1.70	0.87-3.26
CCK1R		145	363				
rs1800857	T	160 (55,2%)	629 (86,6%)	118.257	7.8E-9	0.19	0.14-0.26
151000057	C	130 (44,8%)	97 (13,4%)	1.5E-27	.,01	5.27	3.80-7.31

GGWAD	Ī	145	362				
CCK2R rs1805002	G	266 (91,7%)	654 (90,3%)	0.477	0.550	1.19	0.72-2.02
181803002	A	24 (8,3%)	70 (9,7%)	0.490	0.550	0.84	0.50-1.39
CCVAD		145	361				
CCK2R rs1805000	C	240 (82,8%)	686 (95,0%)	39.962	7.2E-9	0.25	0.16-0.41
181803000	T	50 (17,2%)	36 (5,0%)	2.6E-10	7.212-9	3.97	2.46-6.43
CCV		145	363				
<i>CCK</i> rs11571842	A	158 (54,5%)	402 (55,4%)	0.066	0.834	0.96	0.73-1.28
1511371042	G	132 (45,5%)	324 (44,6%)	0.797	0.034	1.04	0.78-1.38
N/OS2		146	349				
NOS2 rs2779249	G	201 (68,8%)	493 (70,6%)	0.316	0.594	0.92	0.68-1.25
132777247	T	91 (31,2%)	205 (29,4%)	0.574	0.574	1.09	0.80-1.48
N/OG2		146	348				
NOS3 rs2070744	C	171 (58,6%)	383 (55,0%)	1.042	0.326	1.15	0.87-1.54
132070744	T	121 (41,4%)	313 (45,0%)	0.307	0.320	0.87	0.65-1.15
NOC1		146	342				
<i>NOS1</i> rs41279104	C	256 (87,7%)	605 (88,5%)	0.119	0.745	0.93	0.60-1.46
1341277104	T	36 (12,3%)	79 (11,5%)	0.730	0.743	1.08	0.69-1.66
MTD		146	342				
MTR rs1805087	A	235 (80,5%)	528 (77,2%)	1.296	0.272	1.22	0.86-1.74
131003007	G	57 (19,5%)	156 (22,8%)	0.255	0.272	0.82	0.57-1.17
ACE		146	339				
ACE rs4646994	I	159 (54,5%)	310 (45,7%)	6.228	0.014	1.42	1.07-1.89
2	D	133 (45,5%)	368 (54,3%)	0.013	0.014	0.70	0.53-0.94

 χ^2 , p — значение хи-квадрат и p-value, F(p) —критерий Фишера (значение p-value), OR — отношение шансов; C195% — 95% доверительный интервал.

Показана ассоциация аллелей генов *CCKAR*, *CCKBR*, *MTHFR* и *ACE* с мигренью. Далее был проведен анализ генотипов исследуемых замен и определение моделей наследования (доминантный или рецессивный) для установления характера наследования ассоциированных маркёров (таблица 7).

Таблица 7. Анализ генотипов исследуемых замен и модели наследования. Жирным выделены значимые замены.

Ген, замена	Генотипы	МИГР	КОНТР	χ^2 , p	F(p)	OR	CI95%	МОД	
MTHFR	CC	0,386	0,570	10.405	0.001	0.48	0.29-0.77		
rs1801133	CT+TT	0,614	0,430	0.001	0.001	2.10	1.30-3.40	дом.	
BDNF	TT	0,234	0,285	1.315	0.270	0.77	0.48-1.23		
rs2049046	TA+AA	0,766	0,715	0.251	0.270	1.30	0.82-2.10	дом.	
BDNF	GG	0,655	0,739	3.554	0.065	0.67	0.44-1.04		
rs6265	GA+AA	0,345	0,261	0.059	0.065	1.49	0.96-2.30	дом.	
BDNF	AA	0,667	0,758	1.722	0.251	0.64	0.31-1.30		
rs11030107	AG+GG	0,333	0,242	0.189	0.251	1.56	0.77-3.28	дом.	
DBH	CC	0,514	0,577	1.710	0.200	0.77	0.52-1.16		
rs1611115	CT+TT	0,486	0,423	0.191	0.200	1.29	0.86-1.94	дом.	
DBH	II	0,315	0,361	0.945	0.254	0.82	0.53-1.25		
rs141116007	ID+DD	0,685	0,639	0.331	0.354	1.23	0.80-1.90	дом.	
DBH	GG	0,088	0,141	2.363	0.150	0.59	0.27-1.19		
rs2097629	AA+AG	0,912	0,859	0.124	0.159	1.69	0.84-3.64	дом.	
DBH	CT+TT	0,021	0,035	0.743	0.560	0.57	0.10-2.17		
rs6271	CC	0,979	0,965	0.389	0.569	1.74	0.46-9.76	рец.	
CGRP	GG+GC	0,849	0,878	0.781	0.204	0.78	0.44-1.43		
rs1553005	CC	0,151	0,122	0.377	0.384	1.28	0.70-2.29	рец.	
MTDH	CC	0,788	0,833	1.468	0.250	0.74	0.45-1.25	дом.	
rs1835740	CT+TT	0,212	0,167	0.226	0.250	1.35	0.80-2.24		
CCKAR	AA+GA	0,993	0,997	0.446	0.402	0.40	0.01-31.66		
rs1799723	GG	0,007	0,003	0.504	0.492	2.50	0.03-196.50	рец.	
CCKAR	GG	0,884	0,928	2.704	0.112	0.59	0.29-1.19		
rs1800908	GT+TT	0,116	0,072	0.100	0.113	1.71	0.84-3.39	дом.	
CCKAR	TT	0,124	0,749	165.305	0.20	0.05	0.03-0.08		
rs1800857	CT+CC	0,876	0,251	0.000	9.2E-9	21.09	11.94-38.56	дом.	
CCKBR	AA	0,007	0,028	2.096	0.101	0.24	0.01-1.75		
rs1805002	GG+GA	0,993	0,972	0.148	0.191	4.09	0.57-178.75	дом.	
CCKBR	CC	0,655	0,900	44.054	1.7E.O	0.21	0.13-0.35		
rs1805000	CT+TT	0,345	0,100	3.2E-11	1.7E-9	4.75	2.84-7.96	дом.	
CCK	AA	0,303	0,314	0.054	0.922	0.95	0.61-1.47		
rs11571842	AG+GG	0,697	0,686	0.816	0.833	1.05	0.68-1.64	дом.	
NOS2	GG	0,452	0,493	0.686	0.421	0.85	0.56-1.27		
rs2779249	GT+TT	0,548	0,507	0.408	0.431	1.18	0.78-1.77	дом.	
NOS3	CT+TT	0,822	0,897	5.220	0.027	0.53	0.30-0.96		
rs2070744	CC	0,178	0,103	0.022	0.026	1.88	1.04-3.35	рец.	
NOS1	CC	0,753	0,772	0.196	0.726	0.90	0.56-1.47		
rs41279104	CT+TT	0,247	0,228	0.658	0.726	1.11	0.68-1.78	дом.	
MTR	GG	0,034	0,058	1.236	0.270	0.57	0.16-1.61		
rs1805087	AA+AG	0,966	0,942	0.266	0.370	1.75	0.62-6.09	дом.	
ACE	DD	0,226	0,327	5.027	0.020	0.60	0.37-0.96		
rs4646994	II+ID	0,774	0,673	0.025	0.030	1.67	1.04-2.70	дом.	
		-,.,.	value E/n		ani Annu			$\cap D$	

 $[\]chi^2$, p — значение хи-квадрат и p-value, F(p) —критерий Фишера (значение p-value), OR — отношение шансов; CI95% — 95% доверительный интервал; MOД — модели наследования: дом. — доминантная модель наследования; рец. — рецессивная модель наследования.

Для ассоциированных генотипов был рассчитан относительный риск развития заболевания (RR): MTHFR (rs1801133) = 1.49; CCKAR (rs1800857) = 9.39; CCKBR (rs1805000) = 2.57; ACE (rs4646994) = 1.45; NOS3 (rs2070744) = 1.51.

Таким образом, нами выявлены ассоциации замен в генах *CCKAR*, *CCKBR*, *MTHFR*, *NOS3* и *ACE* с мигренью, для каждой из данных замен определен характер наследования. Найденная ранее другими группами исследователей из разных стран ассоциация с мигренью аллеля Т замены гs1801133 в гене *MTHFR* подтверждена нами и на выборке из Москвы и Московской области. Для гена *ACE* (Ins/Del) литературные данные противоречивы, что, по-видимому, зависит от популяционной выборки и критериев отбора пациентов. Нами показано доминантное наследование рискового аллеля I (инсерция). Ассоциация генотипа СС гена *NOS3* показана ранее другими авторами в составе комплексных генотипов. Однако ее значение не обсуждается. Ассоциация с мигренью генов *CCKAR* и *CCKBR* показана нами впервые. Не найдено ассоциаций для замен в генах *BDNF*, *CGRP*, *DBH*, *CCK*, *MTDH*, *MTR*, *NOS1* и *NOS2* с мигренью.

Обсуждение роли исследованных генов и их полиморфных вариантов в связи с мигренью

Ген ACE (локализован 17q23; содержит 26 экзонов), кодирует ангиотензин Iпревращающий фермент (angiotensin-I-converting enzyme), экспрессируется во многих тканях, включая сосудистые эндотелиальные клетки (GeneID: 1636). Фермент АСЕ играет важную роль в регуляции артериального давления и электролитного баланса путем гидролиза ангиотензина I в ангиотензин II - мощный вазопрессор. АСЕ также способен инактивировать брадикинин, мощный вазодилататор (Sharma, 1998). Полиморфный вариант rs4646994 (289BP ALU)/- (FWD) определяется наличием или отсутствием 287-289 п. о. (последовательности повторов Alu-типа) в интроне 16. Было показано, что этот полиморфный вариант отвечает за более чем 50% индивидуальных вариаций в активности АСЕ в сыворотке (Rigat et al., 1990; Danser et al., 2007). Наблюдается существенное повышение уровня АСЕ в плазме (Agerholm-Larsen et al., 2000; Staessen et al., 1997) и экспрессии мРНК ACE в тканях (Mizuiri et al., 2001; Suehiro et al., 2004) у носителей D аллеля или DD генотипа. Полиморфный вариант rs1799752 (инсерция/делеция гуанина): в ходе исследований показана ассоциация аллеля D и генотипа DD с MA (Kowa et al., 2005; Horasanlı et al., 2013), а также, что ІІ является протективным генотипом (Schürks et al., 2010) и влияет на снижение использования профилактических средств у пациентов с МА и хронической мигренью (Palmirotta et al., 2014).

В ходе нескольких исследований показано, что совместное наследование ACE с другими генами также повышает риск развития мигрени:

- Взаимодействие ACE (287bp ID) и MMP-3 (-1171 $5A\rightarrow 6A$) ассоциировано с мигренью. Совместные генотипы DD/5A5A и ID/5A5A повышают риск мигрени. Протекторные генотипы II и/или 6A6A (Kara et al., 2007).
- Комбинация генотипов ТТ (MTHFR, rs1801133) и ID/DD (ACE, rs4646994) увеличивает риск мигрени (P = 0.018), особенно MA (P = 0.002) (Lea et al., 2005).
- Пациенты с генотипом DD (*ACE*, rs1799752) имели высокий уровень активности vWF (152%), по сравнению с генотипами ID и II. Уровень был выше (179%) при комбинированном генотипе DD *ACE* и TT *MTHFR* (rs1801133). *ACE* DD был ассоциирован с высокой частотой головных болей (Tietjen et al., 2009).

В нашей работе показано доминантное наследование рискового аллеля I (инсерция) гена *ACE*. Это не согласуется с данными большинства исследователей. Возможно, это обусловлено жёстким отбором пациентов для нашего исследования: пациенты с сердечнососудистыми заболевания исключались из выборки. Данная ассоциация требует дополнительной проверки на независимой выборке.

Ген *BDNF* (GeneID: 627) расположен в 11p14.1, имеет 9 функциональных промоторов и состоит из 11 экзонов с кодирующей областью в последнем экзоне (Pruunsild et al., 2007). При созревании мРНК гена имеет место альтернативный сплайсинг, поэтому возможно образование двух транскриптов (Shugart et al., 2009). Ген экспрессируется в ноцицептивных сенсорных нейронах, модулирует активацию глутаматергических, N-метил-d-аспартат (NMDA) рецепторов. Белок BDNF (brain derived neurotrophic factor - нейротрофический фактор головного мозга) принадлежит к суперсемейству близкородственных пептидов - нейротрофинов, которые играют важную роль в формировании пластичности в зрелой нервной системе и обеспечивают, и модифицируют рост, развитие и выживание нейронных популяций (Zhang K., 2010). BDNF участвует в выживании и дифференциации дофаминергических нейронов, является трофическим фактором для серотонинергических нейронов и играет важную роль в формировании синапсов (Cheng et al., 2009). BDNF был указан в качестве медиатора ноцицептивной пластичности тройничного нерва (Lemos et al., 2010). То, что у больных мигренью было обнаружено значительное уменьшение уровня BDNF в тромбоцитах, показывает, что этот фактор может играть роль в патофизиологии мигрени. Механизм центральной сенситизации характеризуется активностно-зависимыми пластическими изменениями тройничных нейронов второго порядка.

Экспериментальные и клинические исследования показали ассоциацию rs2049046 (генотип ТТ и аллель Т) с мигренью, в частности с MA (Sutherland et al., 2014), а также, что совместное наличие генотипов АТ (rs2049046, BDNF) и GC (rs1553005, CGRP) увеличивает риск развития мигрени (Lemos et al., 2010). Группа исследователей из Бразилии показали, что уровень BDNF в сыворотке был значительно повышен во время приступа мигрени (P = 0.008) (Tanure et al., 2010).

Отсутствие ассоциации замен в гене *BDNF* с мигренью в нашем исследовании объясняется его функциональной ролью — активация роста нервов и синапсов и поддержание их гомеостаза. Обнаруженние значимого увеличения концентрации BDNF в крови во время приступа можно трактовать как ответ на гипервозбудимость, обусловленную избытком глутамата при мигрени, и провоцирующую один из симптомов мигрени — ауру.

Ген *CALCA* (calcitonin-related polypeptide alpha), наиболее упоминаемое в литературе название *CGRP* (calcitonin gene-related peptide - кальцитонингенродственный пептид), человека состоит из 6 экзонов и расположен на хромосоме 11р15.2 (GeneID: 796). Белок CGRP секреторный и участвует в регуляции кальциевого и фосфорного обмена и обладает сосудорасширяющим действием. CGRP является самым сильным из известных пептидергических вазодилататоров, действующих на периферические и мозговые сосуды. Его действие в 10 раз сильнее, чем у простагландинов, и на 2-3 порядка больше, чем у других классических вазодилататоров, включая ацетилхолин, аденозин, 5-НТ и субстанцию Р (Geppetti et al., 2005). Введение экзогенного или высвобождение эндогенного CGRP приводит к NO- и эндотелий-независимой релаксации, что тесно коррелирует с повышением внутриклеточного цАМФ, активацией протеинкиназы A, а также активацией К⁺ каналов (Geppetti et al., 2005). Именно его сосудорасширяющее действие может быть связано с мигренью.

Известно, что нейрогенное воспаление происходит в основном в сосудах, и в нем участвуют СGRР и тахикинин, нейрокинин А и вещество Р. Расширенные кровеносные сосуды механически активируют периваскулярные тройничные чувствительные нервные волокна (Geppetti et al., 2005). Активация тройничных сенсорных нервных волокон вызывает болевой ответ, передающийся стволу головного мозга (а оттуда вышестоящим центрам) и поддерживает высвобождение вазоактивных пептидов, таких как субстанция Р

и CGRP, из тройничного нерва. Это приводит к усилению нейрогенного воспаления, характеризующегося расширением сосудов, утечкой крови из сосудов и дегрануляцией тучных клеток. Сосудорасширение и нейрогенное воспаление в дальнейшем усиливают активизацию сенсорных волокон тройничного нерва, поддерживают выпуск вазоактивных пептидов, в том числе CGRP, и модулируют передачу болевых импульсов в головной мозг (Durham, 2006). Выход CGRP продолжается в период от нескольких часов до нескольких дней в соответствии с 4-72-часовой продолжительностью типичного мигренозного эпизода. Таким образом, головная боль усиливается и поддерживается. Показано, что транскрипция *CGRP* увеличивается в условиях имитации нейрогенного воспаления (Durham, 2006).

Около 20 лет назад впервые было выдвинуто предположение о возможной роли CGRР в патофизиологии мигрени. Экспериментальные и клинические исследования показали ассоциацию повышенного уровня CGRP в плазме с мигренью (Juhasz, 2003; Fan, 2009; Gallai, 1995) и интенсивностью боли (Jang, 2011; Juhasz, 2003). Наиболее весомым доказательством роли CGRP в патогенезе мигрени являются антагонисты рецепторов CGRP (олцегепант (BIBN4096BS) и телцагепант (МК-0974)), успешно применяемые для лечения (Tfelt-Hansen and Le, 2009; Ho et al. 2008; Olesen et al. 2004). Антагонисты рецепторов CGRP были разработаны, для того чтобы заблокировать CGRPиндуцированную вазодилатацию в мозговых оболочках и передачу болевого сигнала в тригеминоваскулярной системе, не вызывая сужение сосудов (Eftekhari and Edvinsson, 2010). Также в клинических испытаниях показано, что антагонисты рецепторов CGRP (например, олцегепант) уменьшают его концентрацию и мигренозную головную боль, а в животных экспериментах – спинальную тригеминальную активность (Covasala, 2012). CGRP участвует в каскаде молекулярных событий, приводящих к мигренозному болевому кризису (Negro et al., 2012). После введения СGRP испытуемые в 77% случаев сообщали о появлении головной боли, однако изменений в деятельности головного мозга после введения CGRP или плацебо обнаружено не было. Это может говорить о том, что CGRP действует, не проникая через гематоэнцефалический барьер (Asghar et al., 2012). Сейчас антитела к CGRP – самые эффективные противомигренозные препараты, проходящие последние стадии клинических испытаний.

В ассоциативных исследованиях роли полиморфизма гена *CGRP* в патогенезе мигрени показано, что совместное наличие генотипов AT (rs2049046, *BDNF*) и GC (rs1553005, *CGRP*) увеличивает риск развития мигрени (Lemos, 2010).

В нашей работе не обнаружено ассоциации замены в гене *CALCA* (*CGRP*) с мигренью, что соответствует предложенным нами схемам сигнальных путей, в которых

CGRP выполняет ключевую, но финальную роль. Значимые мутации в данном гене приводили бы к развитию болевого синдрома без сопутствующих мигрени симптомов.

<u>Ген *DBH*</u> (dopamine beta-hydroxylase – дофамин бета-гидроксилаза) расположен на 9 хромосоме и состоит из 12 экзонов (GeneID: 1621). Белок DBH, катализирующий превращение дофамина (DA) в норэпинефрин (NE), локализуется в везикулах норадренергических и адренергических нейронах и нейросекреторных клетках (Соорег 1986). Белок DBH относится к дофаминергической системе, которая регулирует соотношение дофамина и норадреналина. Изменение в этом соотношении может привести к увеличению чувствительности к мигрени. У некоторых больных уровень плазматического норадреналина был значительно ниже по сравнению с контролем (Martinez et al. 1993), что указывает на симпатическую дисфункцию (Ghosh et al., 2013). Кроме того, норадреналин является главным трансмиттером симпатической нервной системы, поддерживающим такие функции, как скорость сердечных сокращений и артериальное давление (Chen et al., 2010).

Несколько аллельных вариантов гена *DBH* ассоциированы с плазматической активностью этого белка, например, инсерция/делеция 19 пар нуклеотидов (rs141116007) в промоторе гена *DBH* была ассоциирована с фенотипическими вариациями активности белка в плазме (Cubells et al., 2000). Замены в этом гене были ассоциированы с мигренью в целом и с MA в частности в индийской (Ghosh et al., 2011, 2013), австралийской (Fernandez et al., 2006, 2009) и немецкой (Todt et al., 2009) популяциях.

В популяции из Москвы и Московского региона не было обнаружено ассоциации замен в гене *DBH* с мигренью. Это может объясняться как популяционной выборкой, так и жесткими критериями подбора пациентов.

<u>Ген *MTDH*</u> (metadherin – метадхерин, GeneID: 92140) был впервые клонирован в 2002 году (Sarkar et al., 2009). Это достаточно консервативный ген, ортологи которого найдены у большинства видов позвоночных, но не найдены у беспозвоночных животных (Hu et al., 2009). У человека *MTDH* состоит из 12 экзонов и находится на хромосоме 8q22 (Sarkar et al., 2009). Кодирует аминокислотную последовательность длиной 582 а.к., но при иммунофлуоресцентном и иммунохимическом анализе были выявлены белки, связывающиеся с теми же антителами, но другого размера – это может говорить о наличии альтернативного сплайсинга и/или посттрансляционной модификации (Hu et al., 2009). Белок в клетке в основном располагается в перинуклеарном пространстве, на

структурах типа эндоплазматического ретикулюма, в разных типах клеток — встречается диффузное расположение в цитоплазме, локализация в ядрышках (Hu et al., 2009), но не встречается расположение на плазмалемме. Транскрипция гена *MTDH* (*AEG-1*) регулируется TNF- α (Sarkar et al., 2008; Hu et al., 2009).

В первом исследовании мигрени, методом GWAS была найдена ассоциация SNV rs1835740 на хромосоме 8q22.1 с мигренью для европейской популяции. Эта замена находится между генами *МТDH* (*AEG-1*) и *PGCP*. При количественном анализе транскрипционной активности *МТDH* в линии лимфобластоидных клеток было обнаружено, что уровень экспрессии *МТDH* имеет значительную корреляцию с указанной заменой – минорный аллель Т ассоциирован с высоким уровнем экспрессии гена. В более ранних исследованиях было показано, что белок МТDH понижает уровень экспрессии гена, кодирующего транспортёр глутамата. Это позволяет выдвинуть гипотезу о связи минорного варианта данной замены с накоплением глутамата в синапсе. Эти результаты дают возможность считать *МТDH* генетическим фактором риска для мигрени. Также можно предположить, что в данном случае мигрень вызывается избытком глутамата, активирующего NMDA-рецепторы (участвующие в центральной сенсибилизации). Кроме того, эта замена находится недалеко от гена *PGCP*, также участвующего в обмене глутамата, и может находится в одной из его регуляторных областей (Anttila et al., 2010).

Однако в последующих исследованиях тех же авторов значимой ассоциации rs1835740 с мигренью с аурой найдено не было, были обнаружены лишь незначительные тенденции к повышению частоты симптомов ауры и уменьшению количества сопутствующих симптомов (Esserlind et al., 2011; Esserlind et al., 2012).

Полученные нами результаты согласуются с данными последних работ – значимой ассоциации замены rs1835740 с мигренью не найдено.

Гены, кодирующие ферменты фолатного цикла

<u>Ген МТНFR</u> является одним из наиболее изученных генов, для которого показана ассоциация с классической мигренью на разных выборках. Ген МТНFR (GeneID: 4524), локализованный на 1р36.3, состоит из 14 экзонов и кодирует фермент 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазу (5,10-МТНFR). Данный фермент осуществляет центральную реакцию в метаболизме фолиевой кислоты, необратимо катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат - первично циркулирующую форму фолиевой кислоты (Sharp and Little, 2004). Мутации в нем приводят к гипергомоцистеинемии и ассоциируются со многими заболеваниями.

Гипергомоцистеинемия является следствием накопления гомоцистеина. которое происходит из-за недостатка второго компонента реакции – 5-метилтетрагидрофолата. Наиболее распространенный полиморфный вариант данного гена rs1801133 приводит к замене аланина на валин (p.Ala222Val) в каталитическом домене (Frosst et al., 1995). Эта замена приводит к 30% уменьшению активности МТНFR у гетерозигот и 60% снижению MTHFR активности у гомозигот (Rozen, 1997). Показано, что частота встречаемости замены с.677С>Т в выборке пациентов с мигренью достоверно выше частоты замены в выборке здоровых лиц (Kara et al., 2003; Lea et al., 2004; de Tommaso et al., 2007). Между тем, гомоцистеин отрицательно влияет на расширение сосудов и положительно на их сокращение, что не согласуется с сосудистой теорией патогенеза мигрени. Полученные нашим коллективом (Sergeev et al., 2011) и другими авторами данные демонстрируют, что наличие замены в гене MTHFR коррелирует не столько с повышенным риском развития мигрени с аурой, а скорее с целым рядом симптомов, отягчающих течение заболевания: тошнота, фото- и фонофонофобия, а также с изменением электрофизиологических показателей у больных. Так, два мета анализа показали, что ТТ генотип увеличивает риск развития мигрени с aypoй (Schurks et al., 2010, Rubino et al., 2009). Более того, было показано, что среди пациентов с мигренью без ауры ТТ генотип увеличивает риск рефрактерной, устойчивой к терапии, мигрени (Onava et al., 2013).

В ходе нескольких исследований, была показана ассоциация генотипа ТТ (гѕ1801133) с общей мигренью и МА на выборке пациентов из Японии (Коwa et al., 2000), Италии (Реzzini et al., 2007; Ferrara et al., 2012), Австралии (Lea et al., 2004), Испании (Oterino et al., 2004), в том числе мета-анализов (Liu et al., 2014; Schürks et al., 2010; Rubino et al., 2009; Samaan et al., 2011). Была показана ассоциация с сопутствующими симптомами: генотип СТ - ассоциирован с дискомфортом физической активности (Р<0.001) и стрессом как триггера мигрени (Р=0.002), генотип ТТ − фотофобией и большей чувствительностью к тригерам мигренозных приступов (Liu et al., 2010). Комбинация генотипов ТТ (гѕ1801133) и ІD/DD (*ACE*, гѕ4646994) увеличивает риск развития мигрени (Р=0.018), особенно МА (Р=0.002) (Lea et al., 2005). Взаимодействие генотипов ЗR3R (ТS, 2R/3R) и ТТ (*МТНFR*, гѕ1801133) увеличивает риск развития МА, генотипы АА (*МТНFD1*, гѕ2236225 р.G1958A, р.R653Q) и ТТ (*МТНFR*) - мигрени в целом (р=0,01) (Oterino et al., 2005). Было показано, что пациенты с комбинированными генотипами *АСЕ* DD и *МТНFR* ТТ имели высокий уровень активности vWF (179%) (Tietjen et al., 2009).

Наши данные указывают на влияние наличия Т аллеля гена *МТНFR* на развитие мигрени. Это может объясняться снижением ферментативной активности при наличии

валина в аминокислотной позиции 222 (p.Ala222Val), соответствующей аллелю Т (c.665C>T). Это соответствует мировым данным. Таким образом, мы подтвердили полученные ранее данные на популяции пациентов и контрольной выборке из Москвы и Московского региона.

Ген *МТR* расположен на длинном плече 1-ой хромосомы (1q43) и состоит из 34 экзонов (GeneID: 4548). Фермент МТR (5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase) катализирует реметилирование гомоцистеина в метионин путем передачи метильной группы от 5-МТНГ гомоцистеину (Fowler, 2001). Замена rs1805087 (c.2756A>G, р.Аsp918Gly) в гене *МТR* уменьшает активность фермента, что приводит к повышению гомоцистеина и гипометилированию ДНК (Matsuo et al., 2001). Полиморфизм гена *МТR* в связи с мигренью исследовался только в составе комплексных гаплотипов: *МТНFR-МТR-МТR*. Ассоциации с *МТR* обнаружено не было (Roecklein et al., 2013).

Ассоциации с мигренью для данного гена нами не выявлено, что соответствует литературным данным. Возможно, в дальнейшем следует рассматривать комплексные генотипы всех генов фолатного цикла.

Гены, кодирующие синтазы оксида азота (NOS). Существуют убедительные доказательства, что оксид азота (NO) принимает немаловажное участие в патофизиологии мигрени (Olesen, 2010). NO играет важную роль в контроле мозгового кровотока и может быть вовлечен в активацию ноцицепторов в тригеминоваскулярной системе и принимать участие в выбросе вазоактивных нейропептидов во время нейрогенного воспалительного ответа (Brennan and Charles, 2010; Olesen, 2010). NO является одним из основных медиаторов вазодилатации в интра- и экстракраниальных сосудах, а также является аллогенным веществом (Iversen, 1995). Эта небольшая и почти повсеместная молекуламессенджер не взаимодействует со специфическими рецепторами, а проникает свободно через мембраны (Ohkuma and Katsura, 2001). NO диффундирует в гладких мышцах сосудов, где активирует растворимую гуанилатциклазу с образованием циклического гуанилатмонофосфата (сGMP), который, в свою очередь, расслабляет мышцы и расширяет кровеносные сосуды (Zicari et al., 2001).

В последнее время проводятся исследования на взаимосвязь мигрени с генами, кодирующими регуляторы эндотелиальной функции (MacClellan et al., 2009). Ранние исследования показали, что пациенты с мигренью испытывают задержку развития головной боли при введении нитроглицерина чаще, чем пациенты, без мигрени (Olesen et al., 1993). NO инициирует медленную патологическую реакцию, которая приводит к

приступам головной боли; это также объясняется тем, что пациенты с мигренью сверхчувствительны к экзогенному и эндогенному NO (Olesen et al., 1994).

Искусственное повышение концентрации NO способно увеличить активность NO синтазы в ноцицептивных тройничных нейронах (Knyihar-Csillik and Vecsei, 1999; Pardutz et al., 2000). На уровне тригеминальной системы, нейрональная NOS контролирует координацию продукции NO, в результате происходит активация выброса кальцитонин ген-родственного пептида (CGRP) из тригеминальных волокон, который в свою очередь, вызывает расширение сосудов. На уровне кровеносных сосудов, CGRP появляется для активации эндотелиальной NO-синтазы, в результате это приводит к продукции NO и расслаблению кровеносных сосудов гладкой мышцы с сопутствующим расширением (дилатацией) (Akerman et al., 2002; Goadsby et al., 1990; Lassen et al., 2002; Sarchielli et al., 2000).

<u>Ген NOS1</u> (nitric oxide synthase 1, neuronal, *nNOS*) расположен в локусе 12q24.22, состоит из 35 экзонов (GeneID: 4842). Это наиболее распространённая изоформа NOS, присутствующая в мозге, которая участвует в синаптической передаче сигналов и модулирует обучение, память и нейрогенез (Böhme et al., 1993; Reagan et al., 1999; Bon and Garthwaite, 2003). Этот фермент главным образом наблюдается в гиппокампе, коре головного мозга и мозжечке (Bredt and Snyder,1990). Активация фермента в основном регулируется на посттрансляционном уровне. *NOS1* постоянно экспрессируется в нейронах, астроцитах, глиальных клетках. Фермент NOS1 активен в димерной форме и является кальций/кальмодулин-зависимым ферментом (Zhou and Zhu, 2009).

Ген NOS2 (nitric oxide synthase 2, inducible, iNOS) у человека расположен в локусе 17q11.2, состоит из 29 экзонов (GeneID: 4843). NOS2 в основном вовлечена в продукцию NO во время воспаления. NO, полученный от NOS2, играет важную роль в защите организма и является иммунорегуляторным фактором (Guzik et al., 2003). Экспрессия NOS2 в мозге наблюдается в астроцитах, клетках микроглии, эндотелиальных клетках, незрелых нейронах и атакующих макрофагах (Heneka and Feinstein, 2001; Aktan, 2004). Olivenza et al. (2000) и Madrigal et al. (2001) обнаружили повышенную экспрессию NOS2 в гиппокампе и коре после стресса. Индукция NOS2 связана с провоспалительными цитокинами (Heneka et al., 1999), стрессом и травмой (Olivenza et al., 2000), транскрипционными факторами (Xia et al., 2001), нейротрофическими факторами (Peunova and Enikolopov, 1995) и в основном регулируется на транскрипционном уровне (Aktan, 2004). Кроме того, NOS2 активна в димерной форме и димеризация регулируется на посттрансляционном уровне (Munoz-Fernandez and Fresno, 1998; Aktan, 2004; Pannu and Singh, 2006).

Показано, что полиморфные варианты гена *NOS2* ассоциированы с мигренью. Группа исследователей из Бразилии установила, что аллель A (гs2297518) и гаплотип AA (гs2297518, гs2779249) ассоциированы с MA (P<0.05) (de Mansur et. al., 2012). На выборке из Китая была показана ассоциация гs3833912 ((ССТТТ)п) с мигренью. Носительство аллелей 9- и 10-повторов значительно чаще встречалось в контрольной группе, в то время как 11-повторов − у пациентов (Jia et. al., 2011). Так же было показано, что комбинация гs2297518 (*NOS2*) и гs743506 (*NOS3*) влияет на чувствительность мигрени (P=0.0120) (Gonçalves et. al., 2012).

<u>Ген NOS3</u> (nitric oxide synthase 3, endothelial cell, eNOS), расположен в локусе 7q36, состоит из 29 экзонов (GeneID: 4846). Белок NOS3 постоянно синтезирует оксид азота с помощью реакции, включающей преобразование L-аргинина в L -цитруллин, в результате ПЯТИ электронов, происходит передача осуществляемая никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) (Mayer and Hemmens, 1997). Фермент действует как гомодимер, который может быть разделен на две функционально основных области: С-концевой редуктазный домен и N-концевой оксигеназный домен (Andrew and Мауег, 1999). Каталитическая активность требует присутствия гема и кофакторов тетрагидробиоптерина, флавинадениндинуклеотида, флавинмононуклеотида кальмодулина (Andrew and Mayer, 1999). Синтез оксида азота регулируется либо с помощью изменений в экспрессии или активности самого фермента NOS3, либо путём изменения пригодности активирующих кофакторов или эндогенных ингибирующих молекул (Charles et al., 1996; Vallance et al., 1992).

В ходе нескольких исследований, была показана ассоциация полиморфных вариантов гена *NOS3* с мигренью. Группа исследователей из Италии показала, что генотип AspAsp (rs1799983, p.Glu298Asp) встречался в 3 раза чаще у пациентов с MA, по сравнению с МбА, и в 2 раза чаще по сравнению с контролем. (Borroni et. al., 2006). На группе пациентов с мигренью из США было показано увеличение частоты минорного аллеля A (rs3918166) у пациентов с MA, по сравнению с МбА (p=0.03). (MacClellan et. al., 2009). При изучении 5 полиморфных сайтов на выборке из Бразилии (rs2070744, rs1799983, 27 bp VNTR в интроне 4, rs3918226 и rs743506) было обнаружено, что генотип GA (rs743506) встречается чаще в контрольной группе, чем у пациентов (p<0,01), в то время как гаплотипы "C-C-a-Glu-G" и "C-C-b-Glu-G" (rs2070744 - rs1799983 - 27 bp VNTR - rs3918226 - rs743506) преобладали у пациентов с MA по сравнению с МбА (p< 0.0016) (Gonçalves et. al., 2011).

В ходе нашей работы обнаружена только ассоциация замены в гене *NOS3* с мигренью – генотип СС (OR=1.88), рецессивная модель наследования. Также нами

показано, что данный генотип защищает пациентов от хронификации мигрени, т.к. аллель С снижает транскрипционную активность гена *NOS3*, вследствие этого выработка NO в эндотелии сосуда снижается. Это согласуется с молекулярными механизмами патологических процессов, описаных нами с использованием схем сигнальных путей. Также замены в генах *NOS1* и *NOS3* входят в состав некоторых комплексных генотипов (см. п. 3.3.3).

<u>Гены, кодирующие основные белки холицистокининергической системы</u> (ССК, ССКАR, ССКВR).

У человека ген препрохолецистокинина (ССК), располагается на коротком плече третьей хромосомы (3p22.1) и состоит из 6 экзонов (GeneID: 885). ССК пептиды принимают различные молекулярные формы (например, ССК33, сульфатированный ССК8, несульфатированные ССК8 и ССК4), каждый из которых образуется в результате отдельного посттрансляционного процессинга продукта гена ССК. Холецистокинин является одним из самых распространенных нейропептидов в организме, одна из основных функций которого состоит в регуляции метаболизма дофамина (Crawley and Corwin, 1994). Предполагается, что холецистокинин-4 (ССК4), посредством рецепторов 2го типа (ССКВК), расположенных пресинаптически на мозговых артериях, опосредует высвобождение оксида азота (NO), который в свою очередь индуцирует вазодилатацию (Sanchez-Fernandez et al., 2003). XЦК модулирует высвобождение дофамина, а его рецепторы выполняют регуляторную роль в функционировании мезолимбических путей (Crawley and Corwin, 1994), где ХЦК и дофамин сосуществуют в дофаминергических нейронах. Учитывая тот факт, что ХЦК и его рецепторы имеют функциональное взаимодействие с дофаминергической трансмиссией, изменения в них могут служить предиктом к развитию мигрени.

Замена rs11571842 располагается в Sp1 цис-элементе (промоторная область гена *ССК*), являющимся одним из регуляторов транскрипции гена *ССК* (Harada et al., 1998). Исследования показали, что транзиция G на A приводит к достоверному снижению транскрипционной активности гена *ССК* (Hansen et al., 2000). Концентрация пептидов ССК8 и ССК4 у носителей генотипов GA и AA значительно ниже, чем у носителей генотипа GG (Shindo and Yoshioka, 2005).

Рецепторы ССК фармакологически классифицируются как ССК A (ССКАR или ССК1R) и ССК В рецепторы (ССКВR или ССК2R) на основании их сродства к пептидным агонистам: ССК и гастрину (ССК8). Рецепторы ССКАR обладают высокой

селективностью для сульфатированных аналогов ССК, в то время как ССКВR имеют высокое сродство к сульфатированным и несульфированным пептидным аналогам ССК и гастрина (Wank, 1995). Рецепторы холецистокинина относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белками (GPCR). Их структура представляет собой семь трансмембранных оспиралей. Рецептор ССКАR находится в основном в желчном пузыре, поджелудочной железе, блуждающем нерве и отдельных областях центральной нервной системы: ядра солитарного тракта (the nucleus tractus solitarius), самое заднее поле (area postrema), межножковое ядро (intrapeduncular nucleus), задний гипоталамус (posterior hypothalamus) и прилежащее ядро (nucleus асситвенs). Рецептор ССКВR существует по всей центральной нервной системе (Hill et al., 1990; Moran et al., 1986). Фармакологические исследования показали, что ССК способствует высвобождению дофамина в задних прилежащих ядрах через ССКАR, но ингибирует высвобождение дофамина в передних прилежащих ядрах через ССКВR (Marshall et al., 1991).

Гены, кодирующие ССКАЯ (GeneID: 886) и ССКВЯ (GeneID: 887) рецепторы у человека, организованы сходным образом и состоят из 5 экзонов. Ген ССКАР колокализуется с геном рецептора дофамина D5 на хромосоме 4p15.1-15.3 (Inoue et al., 1997; Sherrington et al., 1993), а ген *ССКВК* колокализуется с геном рецептора дофамина D4 на хромосоме 11p15.4-p15.5 (Gelernter et al., 1992; Pisegna et al., 1992). Это особенно интересно с учетом сосуществования ССК и дофамина в нейронах среднего мозга и регуляциии мезолимбических дофаминергических поведенческих путей через ССКАР и CCKBR (Crawley and Corwin, 1994; Huppi et al., 1995). Два соседних полиморфных варианта rs1799723 и rs1800908 (c.-81A>G и c.-128G>T) расположенных в 5'-регуляторной области гена CCKAR, участвуют в регуляции функции промотора CCKAR (Takata et al., 2002; Miyasaka et al., 2004). Для данных замен наблюдается преимущественно совместное наследование. SNV rs1800857 (с.984T>C) гена CCKAR ассоциирован с дефектным сплайсингом первичного транскрипта мРНК ССКАР, в результате это может привести к более низкой экспрессии ССКАR (Srivastava et al., 2008; Singh et al., 2014). Замена rs1805000 p.Leu37Phe (c.109C>T) в гене ССКВР располагается ниже вероятного сайта Nсвязанного гликозилирования в одной из экстрацеллюлярных аминокислотных петель, и, таким образом, может влиять на способность ССКВК рецептора передавать G-белокопосредованный сигнал в клетку (Tachikawa et al., 1999). Замена rs1805002 p.Val1125Ile (c.1550 G>A) в гене *CCKBR* расположена в экстрацеллюлярной петле между вторым и третьим трансмембранными доменами белка. Точечная мутация приводит к замене валина на изолейцин, в результате это может повлиять на аффиность рецептора к агонистам (Каto et al., 1996).

Однонуклеотидные замены в генах *ССК*, *ССКАR* и *ССКВR* ассоциированы с шизофренией (Tachikawa et al., 1999, 2001; Sanjuan et al., 2004; Toirac et al., 2007; Koefoed et al., 2009; Zheng et al., 2012), паническим расстройством (Ise et al., 2003; Hösing et al., 2004; Maron et al., 2005), алкогольной (Okubo et al., 2001; Miyasaka et al., 2004) и табачной (Такітото et al., 2005) зависимостью, и снижением показателя IQ (Shimokata et al., 2005), синдромом Паркинсона (Fujii et al., 1999).

Нами впервые обнаружена ассоциация замен в генах *CCKAR* и *CCKBR* с мигренью. Ассоциации замены в гене *CCK* с мигренью не обнаружено. Возможное действие ассоциированных замен рассмотрено ниже (п. 3.3.3).

SNAP25 (ассоциированный с синаптосомами белок 25) – мембранный белок, осуществляющий стыковку синаптической везикулы с пресинаптической мембраной нейрона и их слияние с последующим высвобождением нейромедиатора (в первую очередь глутамата и ацетилхолина). Играет ключевую роль в модуляции гомеостаза с помощью негативной регуляции потенциал-управляемых кальциевых каналов. Ген SNAP25 локализован на хромосоме 20p12.2, состоит из 10 экзонов (NCBI, Gene ID: 6616). SNAP25 дифференциально экспрессируется в головном мозге, прежде всего, присутствует в коре головного мозга, гиппокампе, передних ядрах таламуса, черной субстанции и гранулированных клетках мозжечка. В 1991 году было впервые сообщено о том, что ботулинический токсин типа A (BT-A лекарственная форма Botox - Ботокс) может эффективно и безопасно применяться при лечении мигрени. Пациенты, получавшие перикраниальные инъекции ВТ-А, испытывали облегчение симптомов мигренозной головной боли (Binder et al., 2000). Предполагается, что BT-A ингибирует высвобождение нейротрансмиттеров и нейропептидов связанных с болью (вещество P, CGRP, и глутамат) из периферических терминалий первичных тройничных и цервикальных афферентов. В результате этого процесса происходит уменьшение периферической сенситизации. Поскольку центральная сенситизация возникает в результате непрерывных сигналов, идущих из болевых волокон, ингибирование этих периферических сигналов косвенно ингибирует центральную сенсибилизацию. Кроме того, введенный на периферии ВТ-А может ретроградно транспортироваться вдоль аксонов нервов, допуская ингибирующее действие на уровне ганглия заднего корешка и заднего рога (Robertson and Garza, 2012). Инъекция Ботокса эффективно помогает лишь 70% пациентов с мигренью, а 30% не восприимчивы к данной терапии. Возможно, это связано с полиморфизмом генов, кодирующих белки – мишени Ботокса. Всего имеется 16 белков, с которыми связывается или напрямую взаимодействует Ботокс. Наибольшее число упоминаний в литературе (14

источников) относится к ингибированию Ботоксом белка SNAP25. Ассоциативные исследования полиморфизма *SNAP25* с мигренью не проводились. Есть работы по поиску ассоциации замен в гене *SNAP25* с психическими расстройствами: синдромом гиперактивности (Zhang et al., 2011; Pazvantoğlu et al., 2013; Hawi et al., 2013), аутизмом (Braida et al., 2015), вербальным представлением (Cagliani et al., 2012).

Нами не было обнаружено минорного аллеля исследованной замены в анализированных выборках. В дальнейших исследованиях следует обратить внимание на другие замены в данном гене.

Таким образом, нами показаны статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов генов *CCKAR* (rs1800857 генотипы CT+CC), *CCKBR* (rs1805000 генотипы CT+TT), *MTHFR* (rs1801133 генотипы CT+TT), *NOS3* (rs2070744 генотип CC) и *ACE* (rs4646994 генотипы II+ID) с мигренью. Определены модели наследования – доминантные для всех, кроме замены в гене *NOS3* (rs2070744). Найденная ранее другими группами исследователей из разных стран ассоциация с мигренью аллеля T замены rs1801133 в гене *MTHFR* была подтверждена нами и на выборке из Москвы и Московской области. Для гена *ACE* (Ins/Del) литературные данные противоречивы, эти различия, по-видимому, связаны с исследуемыми выборками, однако в большинстве исследований рисковым аллелем выявляют аллель D. Нами показано доминантное наследование аллеля I (инсерция) как рискового при мигрени. В нашей работе выявлена роль замены rs2070744 в гене *NOS3* и показан рецессивный характер ее наследования (рецесивный – генотип CC). Исследования связи с мигренью полиморфных вариантов генов *CCKAR* и *CCKBR*, ранее никем не проводились, но для них имеются данные об ассоциации с другими заболеваниями.

3.3.3. Выявление и анализ ассоциированных с мигренью комплексных генотипов исследуемых генов

Поиск полигенных ассоциаций, предсказывающих индивидуальную предрасположенность к многофакторному заболеванию, осуществлялся с помощью программы APSampler. Данная программа разработана для поиска составных генетических биомаркеров методом Монте-Карло Марковскими цепями (МСМС).

Был проведен полигенный анализ предрасположенности к мигрени у жителей Москвы и Московской области. В анализ были взяты данные о генотипах 146 пациентов и 363 человек из контрольной выборки по 21 полиморфному участку 13 генов-кандидатов (SNV в гене *SNAP25* не включен в полигенный анализ).

Нами были выявлены ассоциации 41 сочетаний генотипов или одиночных генотипов и аллелей, которые характеризовались уровнем значимости $p_{Wesfall-Young} \le 0.01$ (на 1000 пермутаций), с FDR $\le 5*10-5$, $p_{perm} \le 5*10-5$. Все выборки прошли поправку на множественное тестирование, полученное корректированное p-value с поправкой Бонферрони (Bland, Altman, 1995), которое по всем выявленным паттернам не превышала $p_{Bonf} \le 2.3*10-6$. Это свидетельствует о высокой достоверности полученных ассоциаций. Полученные результаты представлены в приложении 4.

Из всех выявленных нами ассоциаций паттернов аллелей и генотипов были отобраны сочетания аллелей, которые повышали риск развития мигрени более чем в 10 раз (таблица 8), т.к. на наш взгляд меньший уровень ассоциации не так интересен для применения в клинике. Остальные сочетания аллелей признаны нами не столь значимыми и представлены только в приложении 4. Наличие в их составе других аллелей и аллелей других генов только снижает влияние основных уже выявленных нами маркеров: *CCKAR*, *CCKBR* и *MTHFR*. Нами не было обнаружено протекторных комплексных генотипов (OR<1).

Таблица 8. Результат анализа ассоциаций сочетаний аллелей, повышающих риск развития мигрени (расчет проводился программой APSampler)

Паттерн информативных аллелей	% Больные	% Контроль	Точный тест Фишера (p- value)	OR	CI(95%)	Пермутационный тест (Westfall-Young), р
CCKAR_rs1800857:C; CCKBR_rs1805002:G; NOS1_rs41279104:C	86.9	21.7	1.28e-42	23.93	13.85 - 41.34	<1/1000
CCKAR_rs1800857:C; NOS1_rs41279104:C	87.6	22.5	1.58e-42	24.28	13.94 - 42.30	<1/1000
DBH_rs6271:C; CCKAR_rs1800857:C; CCKBR_rs1805002:G	86.8	22.1	5.67e-42	23.34	13.52-40.31	<1/1000
DBH_rs6271:C; CCKAR_rs1800857:C	87.6	22.9	6.91e-42	23.70	13.61-41.27	<1/1000
CCKAR_rs1800857:C; CCKBR_rs1805002:G; NOS3_rs2070744:C	86.2	22.5	7.84e-41	21.55	12.62 - 36.81	<1/1000
DBH_rs1611115:C; CCKAR_rs1800857:C; NOS3_rs2070744:C	85.5	21.8	8.71e-41	21.13	12.47 - 35.82	<1/1000
CCKAR_rs1800857:C; NOS3_rs2070744:C	86.9	23.3	9.23e-41	21.86	12.70 - 37.61	<1/1000
CCKAR_rs1800857:C	87.6	25.1	6.96e-40	21.09	12.20 - 36.47	<1/1000

OR – отношение шансов; CI95% – 95% доверительный интервал.

Всего нашим параметрам (OR>10) соответствовало 7 ассоциированных с мигренью комплексных генотипов. Во всех случаях имеет место наличие аллеля *CCKAR* rs1800857:С, который самостоятельно повышает риск развития мигрени в 21 раз. Полученные нами данные полигеного анализа указывают на участие доминантного аллеля *CCKAR* rs1800857:С в развитии мигрени, как и результаты анализа одиночных маркёров.

Поиск комплексных генотипов не выявил новых ассоциаций, подтвердив полученные нами данные о ключевом влиянии гена *CCKAR* (замена rs1800857).

В остальные 34 комплексных генотипа входят аллели генов: CCKAR_rs1800857:Т, MTDH_rs1835740:С, CCKAR_rs1800908:G, CCKAR_rs1799723:A, CCKBR_rs1805000:T, BDNF_rs6265:G (OR \leq 6). Во всех случаях отсутствует основной рисковый аллель CCKAR_rs1800857:С. Отдельную группу составляют комплексные генотипы, содержащие аллель MTHFR_rs1801133:Т в комплексе с аллелями других генов — DBH_INDEL:D, DBH_rs2097629:A, BDNF_rs2049046:T, ACE_rs4646994:I (OR<4,5). Наличие этих аллелей незначительно увеличивает негативные эффекты MTHFR_rs1801133:T.

Рассмотрим возможные эффекты модуляции сигнальных путей выявленных в комплексных генотипах аллелей. Эффекты аллелей суммированы в таблице 9.

Таблица 9. Эффекты аллелей, входящих в состав основных 7 комплексных генотипов. Синяя стрелка вниз — снижение функции белка или активности гена, красная вверх — увеличение, WT — аллель «дикого типа» (не меняющий активности гена или белка), ? — эффект не доказан (предположение).

ЗАМЕНА	ЭФФЕКТ
CCKAR_rs1800857:C	1 ?
CCKBR_rs1805002:G	WT
NOS1_rs41279104:G	1
DBH_rs6271:C;	WT
NOS3_rs2070744:C	1
DBH_rs1611115:C	WT

Для наглядного отображения эффектов ассоцированных замен из 7 комплексных генотипов была построена схема сигнального пути только с участием основных нейротрансмиттеров (определенных ранее с помощью построенных нами схем сигнальных путей патогенеза мигрени) и продуктов генов, входящих в состав комплексных генотипов (рисунок 15). Также на рисунке представлены болезни и клинические параметры / клеточные процессы, которые имеют место при развитии мигренозной головной боли.

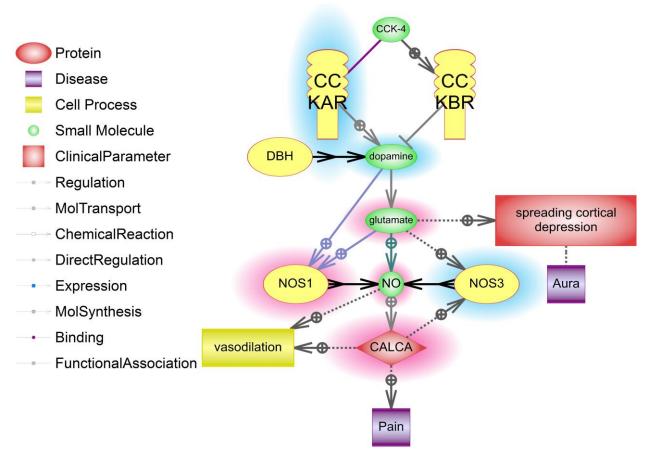


Рисунок 15. Схема патогенеза мигрени с учетом полученных нами данных по ассоциации с заболеванием комплексных генотипов. Описание в тексте.

Ассоциированный с заболеванием аллель *CCKAR*_rs1800857:С вероятно приводит к снижению эффективности сплайсинга мРНК гена *CCKAR* и, как следствие, к уменьшению количества рецепторов на мембране. Единственная работа, где проводилось исследование эффективности сплайсинга мРНК с заменой и без, сделана с использованием опухолевых клеток, что на наш взгляд не может служить доказательством отсутствия эффекта замены, т.к. сплайсинг может проходить с разной эффективностью в разных типах клеток. И хотя достоверных данных на этот счет нет, мы будем придерживаться гипотезы о снижении количества рецепторов. Поэтому молекула ССКАR подсвечена синим. Ассоциированные с мигренью аллели генов *CCKBR* (rs1805002:G) и *DBH* (rs6271:C и rs1611115:C) представляют «дикий тип», т.е. не имеют негативного эффекта.

При таком сочетании аллелей генов *CCKAR*, *CCKBR* и *DBH* получается, что эффективно происходит обратный захват и деградация дофамина, но, вероятно, нарушен его выброс. Т.е. имеет место снижение дофамина в синаптической щели и уменьшение функциональности дофаминовой передачи сигнала (дофамин на рисунке подсвечен

синим). Это согласуется с дофаминовой теорией патогенеза мигрени (подробнее о дофаминовой теории в обзоре литературы).

Между тем снижение уровня дофамина, как и любого другого нейромедиатора, компенсируется увеличением чувствительности его рецепторов — ответ превышает нормальные значения. В таком случае, при возникновении внешнего стимула достаточной силы для выброса большего, чем в обычном состоянии, количества дофамина, происходит более сильная активация сигнальных путей ниже рецепторов дофамина. В частности, это приводит к увеличеному выбросу глутамата, который инициирует синтез оксида азота, а также увеличение его содержания способно вызвать РКД и ауру.

Замены в генах NO-синтаз также входят в состав комплексных генотипов. Аллель G нейрональной NO-синтазы (NOS1) влияет на транскрипционную активность гена, увеличивая количество белка. Как следствие, увеличивается выход оксида азота. Аллель C эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) напротив снижает эффективность транскрипции гена. В составе комплексных генотипов этот аллель уменьшает OR. Однако влияние NOS3 на патогенез мигрени имеет место, нами также показано, что аллель C уменьшает вероятность хронификации мигрени в 2 раза (Klimov et al., 2016). Наличие в исследуемой выборке ассоциации генотипа СС и вхождение аллеля С в состав комплексных генотипов можно объяснить жесткими критериями отбора пациентов — отсутствие в выборке пациентов с диагнозом хроническая головная боль.

Активация синтеза оксида азота приводит к вазодилатации и выбросу CGRP (CALCA), который усиливает вазодилатацию, активирует эндотелиальную NO-синтазу и вызывает боль.

Таким образом, результаты нашей работы доказывают, что в основе развития мигрени может лежать дофаминовая теория патогенеза — дисфункция дофаминергической системы может быть причиной последующих молекулярных событий в ходе приступа мигрени. Между тем, центральным нейромедиатором, по всей видимости, является глутамат, т.к. его избыток при СГМ не связан с гипофункцией дофамина. Молекулы NO и CGRP являются ответственными за основные симптомы мигрени (вазодилатацию и боль).

выводы

- 1) Впервые построены схемы молекулярных сигнальных путей, описывающие гипотетические механизмы патогенеза мигрени, на основе созданного нами по литературным данным списка из 147 генов, функционально ассоциированных с мигренью. Отобрано 14 генов (22 полиморфных сайта) для дальнейшего молекулярно-генетического анализа.
- 2) Определены частоты генотипов и аллелей замен в генах *ACE*, *BDNF*, *CCK*, *CCKAR*, *CCKBR*, *CGRP*, *DBH*, *MTDH*, *MTHFR*, *MTR*, *NOS1*, *NOS2*, *NOS3* и *SNAP25* у пациентов (n=146), страдающих мигренью, и контрольной группы (n=363). Статистически значимые ассоциации с мигренью выявлены для полиморфных вариантов генов *CCKAR* (rs1800857 TC+CC, p=9.2E-9), *CCKBR* (rs1805000 CT+TT, p=1.7E-9), *MTHFR* (rs1801133 CT+TT, p=0.001), *NOS3* (rs2070744 генотип CC, p=0.026) и *ACE* (rs4646994 II+ID, p=0.030). Наибольший вклад в развитие заболевания вносит аллель CCKAR_rs1800857:C, повышающий риск развития мигрени более чем в 9 раз (RR=9.39).
- 3) Выявлено 7 значимых комплексных генотипа (OR>10), в которых представлен ассоциированный с мигренью аллель *CCKAR*_rs1800857:С. Новых ассоциаций с мигренью не выявлено.
- 4) Оценена роль аллелей 5 генов, входящих в состав 7 значимых комплексных генотипов, в изменении молекулярных сигнальных путей. Полученные нами данные свидетельствуют в пользу дофаминовой теории патогенеза мигрени.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., Климов Е.А. Генетика мигрени // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008. Т.2(1). С.41-46.
- 2. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю. Мигрень (патогенез, клиника, лечение). М.: МЕДпресс, 2011. 265 с.
- 3. Осипова В.В. Головные боли. В: Боль (практическое руководство для врачей) /Под редакцией Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011. 512 с.
- 4. Осипова В.В, Азимова Ю.Э, Табеева Г.Р, Тарасова С.А, Амелин А.В, Куцемелов И.Б, Молдовану И.В, Одобеску С.С, Наумова Г.И. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии, Том. 6, № 2, 2012, 16-21.
- 5. Осипова В.В, Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: Практическое руководство / В.В.— М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. 336 с.
- 6. Коробейникова Л.А. Ассоциации полиморфных вариантов генов ССК, ССКАR, ССКВR и MTHFR с социально значимыми неврологическими заболеваниями человека (паническое расстройство, мигрень). Диссертационная работа на соискание учёной степени кандидата биологических наук. Москва. 2011. 111с.
- 7. Львовс Д. Статистический поиск и валидация биомаркеров, связанных с рассеянным склерозом. Диссертационная работа на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук. Москва. 2012. 106 с.
- 8. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень // Издательство Гэотар-Медиа. Москва. 624с. (ISBN:5970419729)
- 9. Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential // Epidemiol Perspect Innov. 2011.V.8(1).
- 10. Agerholm Larsen B, Nordestgaard B.G., Tybjaerg Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta analyses of small and large studies in whites // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000. V.20. P.484–492.
- 11. Akerman S., Williamson D.J., Kaube H., Goadsby P.J. Nitric oxide synthase inhibitors can antagonize neurogenic and calcitonin gene-related peptide induced dilatation of dural meningeal vessels // Br J Pharmacol. 2002. V.137. P.62–68.
- 12. Aktan F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation // Life Sci. 2004. V.75. P.639–653.
- 13. Allen P.B., Greenfield A.T., Svenningsson P., Haspeslagh D.C., Greengard P. Phactrs 1-4: a family of protein phosphatise 1 and actin regulatory proteins // Proc. Nat. Acad. Sci. 2004. V.101. P.7187–7192.
- 14. Alva J.A., Iruela-Arispe M.L. Notch signaling in vascular morphogenesis // Curr Opin Hematol. 2004. V.11. P.278–283.
- 15. An X.K., Lu C.X., Ma Q.L. et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to migraine in the Chinese population // Neurosci Lett. 2013. V.549. P.78–81.

- 16. Andrée C., Steiner T.J., Barré J., Katsarava Z., Lainez J.M., Lampl C., Lantéri-Minet M., Rastenyte D., Ruiz de la Torre E., Tassorelli C., Stovner L.J. Headache yesterday in Europe // J Headache Pain. 2014. V.15. P.33.
- 17. Andrew P.J., Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases // Cardiovasc Res. 1999. V.43. P.521–531.
- 18. Anttila V., Stefansson H., Kallela M., Todt U., Terwindt G.M., Calafato M.S., Nyholt D.R., Dimas A.S., Freilinger T., et al.; International Headache Genetics Consortium. Genomewide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1 // Nat Genet. 2010 Oct. V.42(10). P.869-873.
- 19. Anttila V., Winsvold B.S, Gormley .P, et al., North American Brain Expression Consortium; UK Brain Expression Consortium; International Headache Genetics Consortium. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine // Nat Genet. 2013. V.45. P.912–917.
- 20. Arndt A.K., Schafer S., Drenckhahn J.D. et al. Fine mapping of the 1p36 deletion syndrome identifies mutation of PRDM16 as a cause of cardiomyopathy. Am J Hum Genet. 2013. V.93. P.67–77.
- 21. Asghar M.S., Adam E. Hansen, Henrik B. W. Larsson, Jes Olesen, Messoud Ashina Effect of CGRP and sumatriptan on the BOLD response in visual cortex // J Headache Pain. 2012. V.13. P.159–166.
- 22. Asghar M.S., Hansen A.E., Amin F.M., van der Geest R.J., Koning P.V., Larsson H.B., Olesen J., Ashina M. Evidence for a vascular factor in migraine // Ann Neurol. 2011. V.69(4). P.635-645.
- 23. Ates O., Celikel F.C., Taycan S.E., Sezer S., Karakus N. Association Between 1603C>T Polymorphism of DBH Gene and Bipolar Disorder in a Turkish Population // Gene. 2013. V.519(2). P.356-359.
- 24. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., Chernysh M., Osipova V., Tabeeva G., Yakhno N., Steiner T.J. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey // Cephalalgia. 2012. V.32. P.373–381.
- 25. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., Chernysh M., Osipova V., Tabeeva G., Steiner T.J. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed // Eur J Neurol. 2014 May. V.21(5). P.758-765.
- 26. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., Obermann M., Chernysh M., Osipova V., Tabeeva G., Steiner T.J. Headache yesterday in Russia: its prevalence and impact, and their application in estimating the national burden attributable to headache disorders // J Headache Pain. 2015 Jan 20. V.15. P.7.
- 27. Azimova J, Tabeeva G, Klimov E, Rudko O. The MTHFR C677T polymorphism is associated with migraine in the Russian population. Eur J Neurol. 2010. V.17. P.1–2. Supplement s3, Special Issue: Abstracts of the 14th Congress of the EFNS, Geneva, Switzerland, 2010.

- 28. Azimova J., Kondratieva N., Sergeev A., Skorobogatykh K., Kochetkova T., Kokaeva Z., Rachin A., Tabeeva G., Klimov E. The role of polymorphism of regulatory region of MTDH gene (rs1835740) in migraine and other forms of primary headaches // Journal of Neurology & Stroke. 2015. V.3. №4. 00101. C.1-5.
- 29. Azimova J., Kondratieva N., Sergeev A., Skorobogatykh K., Kokaeva Z., Rachin A., Tabeeva G., Klimov E. The Role of BDNF Gene Polymorphism in Formation of Clinical Characteristics of Migraine // Journal of Neurology & Stroke. 2016. V.4. №2. 00123.
- 30. Azimova J.E., Sergeev A.V., Korobeynikova L.A., Kondratieva N.S., Kokaeva Z.G., Shaikhaev G.O., Skorobogatykh K.V., Fokina N.M., Tabeeva G.R., Klimov E.A. Effects of MTHFR gene polymorphism on the clinical and electrophysiological characteristics of migraine // BMC Neurology. 2013.V.13.P.103.
- 31. Bahadir A., Eroz R., Dikici S. Investigation of MTHFR C677T gene polymorphism, biochemical and clinical parameters in Turkish migraine patients: association with allodynia and fatigue // Cell Mol Neurobiol. 2013. V.33(8). P.1055–1063.
- 32. Bal-Price A., Brown G.C. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide from activated glia-inhibiting neuronal respiration, causing glutamate release and excitotoxicity // J. Neurosci. 2001. V.21. P. 6480–6491.
- 33. Barbanti P., Fofi L., Aurilia C., Egeo G. Dopaminergic symptoms in migraine // Neurol Sci. 2013. V.34(1). P.67–70.
- 34. Bard J.A., Zgombick J., Adham N., Vaysse P., Branchek T.A., Weinshank R.L. Cloning of a novel human serotonin receptor (r5-HT7) positively linked to adenylate cyclase // J Biol Chem. 1993. V.268(31). P.23422–23426.
- 35. Bayerer B., Engelbergs J., Savidou I. et al. Single nucleotide polymorphisms of the serotonin transporter gene in migraine—an association study // Headache. 2010. V.50. P.319–322.
- 36. Bergerot A., Storer R.J., Goadsby P.J. Dopamine inhibits trigeminovascular transmission in the rat // Ann. Neurol. 2007. V.61. № 3. P.251–262.
- 37. Bhaduri N., Mukhopadhyay K. Correlation of plasma dopamine beta-hydroxylase activity with polymorphisms in DBH gene: a study on Eastern Indian population // Cell Mol Neurobiol. 2008 May. V.28(3). P.343-350.
- 38. Binder W.J., Brin M.F., Blitzer A., et al. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study // Otolaryngol Head Neck Surg. 2000. V.123(6). P.669–676.
- 39. Biondi D.M. Is migraine a neuropathic pain syndrome? // Curr Pain Headache Rep. 2006. V.10. P.167–178.
- 40. Bjork B.C., Turbe-Doan A., Prysak M. et al. Prdm16 is required for normal palatogenesis in mice // Hum Mol Genet. 2010. V.19. P.774–789.

- 41. Böhme G.A., Bon C., Lemaire M., Reibaud M., Piot O., Stutzmann J.M., Doble A., Blanchard J.C. Altered synaptic plasticity and memory formation in nitric oxide synthase inhibitor-treated rats // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1993. V.90. P.9191–9194.
- 42. Bon C.L., Garthwaite J. Onthe role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation // J. Neurosci. 2003. V.23. P.1941–1948.
- 43. Borroni B., Rao R., Liberini P., Venturelli E., Cossandi M., Archetti S., Caimi L., Padovani A. Endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) polymorphism is an independent risk factor for migraine with aura // Headache. 2006 Nov-Dec. V.46(10). P.1575-1579.
- 44. Braida D, Guerini FR, Ponzoni L, Corradini I, De Astis S, Pattini L, Bolognesi E, Benfante R, Fornasari D, Chiappedi M, Ghezzo A, Clerici M, Matteoli M, Sala M. Association between SNAP-25 gene polymorphisms and cognition in autism: functional consequences and potential therapeutic strategies // Transl Psychiatry. 2015. 5:e500.
- 45. Bredt D.S. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology // Free Radic. Res. 1999. V.31. P.577–596.
- 46. Bredt D.S., Snyder S.H. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1990. V.87. P.682–685.
- 47. Breedved G., de Coo I.F., Lequin M.H. et al. Novel mutations in three families confirms a major role of COL4A1 in hereditary porencephaly // J Med Genet. 2006. V.43. P.490–495.
- 48. Brennan K.C., Bates E.A., Shapiro R.E., et al. Casein kinase iδ mutations in familial migraine and advanced sleep phase // Sci Transl Med. 2013. V.5. P.1–11.
- 49. Brennan K.C., Charles A. An update on the blood vessel in migraine // Curr Opin Neurol. 2010. V.23. P.266–274.
- 50. Cagliani R, Riva S, Marino C, Fumagalli M, D'Angelo MG, Riva V, Comi GP, Pozzoli U, Forni D, Cáceres M, Bresolin N, Clerici M, Sironi M. Variants in SNAP25 are targets of natural selection and influence verbal performances in women // Cell Mol Life Sci. 2012. V.69. №10. P.1705-1715.
- 51. Cao Y.Q., Piedras-Renteria E.S., Smith G.B.et al. Presynaptic Ca2b channels compete for channel type-preferring slots in altered neurotransmission arising from Ca2b channelopathy // Neuron. 2004. V.43. P.387–400.
- 52. Cargnin S., Magnani F., Viana M., Tassorelli C., Mittino D., Cantello R., Sances G., Nappi G., Canonico P.L., Genazzani A.A., Raffaeli W., Terrazzino S. An opposite-direction modulation of the COMT Val158Met polymorphism on the clinical response to intrathecal morphine and triptans. J Pain. 2013.V.14(10).P.1097-1106.
- 53. Catterall W.A. Structure and function of neuronal Ca2+ channels and their role in neurotransmitter release // Cell Calcium. 1998. V.24. P.307-323.
- 54. Cavestro C., Rosatello A., Marino M.P., Micca G., Asteggiano G. High prolactin levels as a worsening factor for migraine // J Headache Pain. 2006 Apr. V.7(2). P.83-89.
- 55. Chabriat H., Vahedi K., Iba-Zizen M.T., et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy // Lancet. 1995. V.346. P.934–939.

- 56. Chao H.M., Kao H.T., Porton B. BDNF Val66Met variant and age of onset in schizophrenia // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2008. V.147(4). P.505-506.
- 57. Charbit A.R., Akerman S., Holland P.R., Goadsby P.J. Neurons of the dopaminergic/calcitonin gene-related peptide A11 cell group modulate neuronal firing in the trigeminocervical complex: an electrophysiological and immunohistochemical study // J Neurosci. 2009 Oct 7. V.29(40). P.12532-12541.
- 58. Charles I.G., Scorer C.A., Moro M.A., et al. Expression of human nitric oxide synthase isozymes // Methods Enzymol. 1996. V.268. P.449–460.
- 59. Chasman D.I., Schürks M., Anttila V. et al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population // Nat Genet. 2011. V.43. P.695–698.
- 60. Chen Y., Wen G., Rao F., Zhang K., Wang L., Rodriguez-Flores J.L., Sanchez A.P., Mahata M., Taupenot L., Sun P., Mahata S.K., Tayo B., Schork N.J., Ziegler M.G., Hamilton B.A., O'Connor D.T. Human dopamine beta-hydroxylase (DBH) regulatory polymorphism that influences enzymatic activity, autonomic function, and blood pressure // J Hypertens. 2010. V.28(1). P.76-86.
- 61. Chen Z.Y., Jing D., Bath K.G., Ieraci A., Khan T., Siao C.J., Herrera D.G., Toth M., Yang C., McEwen B.S., Hempstead B.L., Lee F.S. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behaviour // Science. 2006. V.314 (5796). P.140–143.
- 62. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons // J Neurosci. 2004 May 5.V.24(18).P.4401-4411.
- 63. Cheng L., Ge Q., Xiao P., Sun B., Ke X., Bai Y., Lu Z. Association Study between BDNF Gene Polymorphisms and Autism by Three-Dimensional Gel-Based Microarray // Int J Mol Sci. 2009. V.10(6). P.2487-2500.
- 64. Colson N., Fernandez F., Griffiths L. Genetics of menstrual migraine: the molecular evidence // Curr Pain Headache Rep. 2010. V.14. P.389–395.
- 65. Colson N.J., Lea R.A., Quinlan S. et al. Investigation of hormone receptor genes in migraine // Neurogenetics. 2005. V.6. P.17–23.
- 66. Colson N.J., Lea R.A., Quinlan S. et al. The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups // Neurogenetics. 2004. V.5. P.129–133.
- 67. Colson N.J., Lea R.A., Quinlan S., Griffiths L.R. The role of vascular and hormonal genes in migraine susceptibility // Mol Genet Metab. 2006. V.88. P.107–113.
- 68. Cooper J.R., Bloom F.E., Roth R.H. The Biochemical Basis of Neuropharmacology // Oxford University Press: New York. 1986.
- 69. Corominas R., Ribases M., Camina M. et al. Two-stage case control association study of dopamine-related genes and migraine // BMC Med Genet. 2009. V.10. P.95.

- 70. Corominas R., Sobrido M.J., Ribasés M. et al. Association study of the serotoninergic system in migraine in the Spanish population // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2010. V.153B. P.177–184.
- 71. Corvol P., Williams T.A. Peptidyl-dipeptidase A/angiotensin 1-converting enzyme. In Handbook of Proteolytic Enzymes. Edited by Barrett A.J., Rawlings N.D., Woessner J.F. San Diego: Academic Press. 1998. P.1066-1076.
- 72. Covasala O., Stirn S.L., Albrecht S., De Col R., Messlinger K. Calcitonin gene-related peptide receptors in rat trigeminal ganglion do not control spinal trigeminal activity // J Neurophysiol. 2012. V.108(2). P.431-440.
- 73. Cox H.C., Lea R.A., Bellis C. et al. A genome-wide analysis of 'Bounty' descendants implicates several novel variants in migraine susceptibility // Neurogenetics. 2012. V.13. P.261–266.
- 74. Crawley J.N., Corwin R.L. Biological actions of cholecystokinin // Peptides. 1994. V.15. P.731–755.
- 75. Cubells J.F., Kranzler H.R., McCance-Katz E., Anderson G.M., Malison R.T., Price L.H., Gelernter J. A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia // Mol Psychiatry. 2000. V.5(1). P.56-63.
- 76. Czapski G.A., Cakala M., Chalimoniuk M., Gajkowska B., Strosznajder J.B. Role of nitric oxide in the brain during lipopolysaccharide-evoked systemic inflammation // J. Neurosci. Res. 2007. V.85. P.1694–1703.
- 77. D'Andrea G., Granella F., Perini F., Farruggio A., Leone M., Bussone G. Platelet levels of dopamine are increased in migraine and cluster headache // Headache. 2006 Apr. V.46(4). P.585-591.
- 78. Danser A.H., Batenburg W.W., van den Meiracker A.H., Danilov S.M. ACE phenotyping as a first step toward personalized medicine for ACE inhibitors. Why does ACE genotyping not predict the therapeutic efficacy of ACE inhibition? // Pharmacol Ther. 2007. V.113. P.607–618.
- 79. Das U.N. Folic acid says NO to vascular diseases // Nutrition. 2003. V.19. P.686-692.
- 80. Dasdemir S., Cetinkaya Y., Gencer M. et al. Cox-2 gene variants in migraine // Gene. 2013. V.518. P.292–295.
- 81. Dash P.K., Hochner B., Kandel E.R. Injection of the cAMP-responsive element into the nucleus of Aplysia sensory neurons blocks long-term facilitation // Nature. 1990. V.345. P.718–721.
- 82. Dawson T.M., Zhang J., Dawson V.L., Snyder S.H. Nitric oxide: cellular regulation and neuronal injury // Prog. Brain Res. 1994. V.103. P.365–369.
- 83. 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. V.33. P.192–196.

- 84. de O S Mansur T., Gonçalves F.M., Martins-Oliveira A., Speciali J.G., Dach F., Lacchini R., Tanus-Santos J.E. Inducible nitric oxide synthase haplotype associated with migraine and aura // Mol Cell Biochem. 2012 May. V.364(1-2). P.303-308.
- 85. de Tommaso M., Difruscolo O., Sardaro M., Losito L., Serpino C., Pietrapertosa A., Santeramo M.T., Dicuonzo F., Carella A., Lamberti P., Livrea P. Influence of MTHFR genotype on contingent negative variation and MRI abnormalities in migraine // Headache. 2007. V.47(2). P.253-265.
- 86. de Vries B., Freilinger T., Vanmolkot K.R., et al. Systematic analysis of three FHM genes in 39 sporadic patients with hemiplegic migraine. // Neurology. 2007. V.69. P.2170-2176.
- 87. de Vries B., Mamsa H., Stam A.H., Wan J., Bakker S.L., Vanmolkot K.R., Haan J., Terwindt G.M., Boon E.M., Howard B.D., Frants R.R., Baloh R.W., Ferrari M.D., Jen J.C., van den Maagdenberg A.M. Episodic ataxia associated with EAAT1 mutation C186S affecting glutamate reuptake // Arch Neurol. 2009 Jan. V.66(1). P.97-101.
- 88. Dichgans M., Freilinger T., Eckstein G., et al. Mutations in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine // Lancet. 2005. V.336. P.371-377.
- 89. Dong W., Jia S., Ye X., Ni J. Association analysis of TNFRSF1B polymorphism with susceptibility for migraine in the Chinese Han population // J Clin Neurosci. 2012. V.19. P.750–752.
- 90. Durham P., Papapetropoulos S. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management // Headache.2013 Sep. V.53(8). P.1262-1277.
- 91. Durham P.L. Calcitonin gene-related peptide and migraine // Headache. 2006. V.46 Suppl 1. P.S3-8.
- 92. Dux M., Will C., Vogler B., Filipovic M.R., Messlinger K. Meningeal blood flow is controlled by H2 S-NO crosstalk activating a HNO-TRPA1-CGRP signalling pathway. // Br J Pharmacol. 2016 Feb.V.173(3).P.431-445.
- 93. Dwivedi Y., Rizavi H.S., Conley R.R., Roberts R.C., Tamminga C.A., Pandey G.N. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects // Archives of General Psychiatry. 2003. V.60 (8). P.804–815.
- 94. Eberhardt M., Dux M., Namer B., Miljkovic J., Cordasic N., Will C., Kichko T.I., de la Roche J., Fischer M., Suárez S.A., Bikiel D., Dorsch K., Leffler A., Babes A., Lampert A., Lennerz J.K., Jacobi J., Martí M.A., Doctorovich F., Högestätt E.D., Zygmunt P.M., Ivanovic-Burmazovic I., Messlinger K., Reeh P., Filipovic M.R. H2S and NO cooperatively regulate vascular tone by activating a neuroendocrine HNO-TRPA1-CGRP signalling pathway. // Nat Commun. 2014 Jul 15. V.5:4381.
- 95. Eftekhari S., Edvinsson L. Possible sites of action of the new calcitonin gene-related peptide receptor antagonists // Ther Adv Neurol Disord. 2010 Nov. V.3(6). P.369-378.
- 96. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D.R. The BDNF val66met

- polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function // Cell. 2003 Jan 24. V.112(2). P.257-269.
- 97. Ella E., Sato N., Nishizawa D., Kageyama S., Yamada H., Kurabe N., Ishino K., Tao H., Tanioka F., Nozawa A., Renyin C., Shinmura K., Ikeda K., Sugimura H. Association between dopamine beta hydroxylase rs5320 polymorphism and smoking behaviour in elderly Japanese // J Hum Genet.2012. V.57(6). P.385-390.
- 98. Esserlind A., Kirchmann M., Hauge A., Le H., Olesen J. A genotype-phenotype correlation study of the 8q22.1 variant in migraine with aura // Cephalalgia. 2011. V.31 Suppl.1. P.20.
- 99. Esserlind A.L., Christensen A.F., Le H. et al. Replication and meta-analysis of common variants identifies a genome-wide significant locus in migraine // Eur J Neurol. 2013. V.20. P.765–772.
- 100. Esserlind A.L., Kirchmann M., Hauge A.W., Le H., Olesen J. A genotype-phenotype analysis of the 8q22.1 variant in migraine with aura // Eur J Neurol. 2012. V.19(4). P.603-609.
- 101. Fan P.C., Kuo P.H., Chang S.H., Lee W.T., Wu R.M., Chiou L.C. Plasma calcitonin gene-related peptide in diagnosing and predicting paediatric migraine // Cephalalgia. 2009 Aug. V.29(8). P.883-890.
- 102. Fan X., Wang J., Fan W. et al. Replication of migraine GWAS susceptibility loci in Chinese Han population // Headache. 2014. V.54. P.709–715.
- 103. Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani G., Ochs M.F. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans // Genetics. 2005. V.171(4).P.2113-2121.
- 104. Federal State Statistics Service of the Russian Federation., http://www.gks.ru (last accessed 19 November 2014).
- 105. Federico A., Bianchi S., Dotti M.T. The spectrum of mutations for CADASIL diagnosis // Neurol Sci. 2005. V.26. P.117–124.
- 106. Fernandez F., Colson N., Quinlan S., MacMillan J., Lea R.A., Griffiths L.R. Association between migraine and a functional polymorphism at the dopamine beta-hydroxylase locus // Neurogenetics. 2009. V.10(3). P.199-208.
- 107. Fernandez F., Lea R.A., Colson N.J., Bellis C., Quinlan S., Griffiths L.R. Association between a 19 bp deletion polymorphism at the dopamine beta-hydroxylase (DBH) locus and migraine with aura // J Neurol Sci. 2006. V.251(1-2). P.118-123.
- 108. Ferrara M., Capozzi L., Bertocco F., Ferrara D., Russo R. Thrombophilic gene mutations in children with migraine // Hematology. 2012 Mar. V.17(2). P.115-117.
- 109. Ferrari M.D., Klever R.R., Terwindt G.M., Ayata C., van den Maagdenberg A.M. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics // Lancet Neurol. 2015 Jan. V.14(1). P.65-80.
- 110. Ferrari M.D., Odink J., Bos K.D. et al. Neuroexcitatory plasma amino acids are elevated in migraine // Neurology.1990. V.40. P.1582–1586.

- 111. Finsterer J. Inherited mitochondrial disorders // Adv Exp Med Biol. 2012. V.942. P.187–213.
- 112. Flavell S.W., Cowan C.W., Kim T.K. et al. Activity-dependent regulation of MEF2 transcription factors suppresses excitatory synapse number // Science. 2006. V.311. P.1008–1012.
- 113. Formicola D., Aloia A., Sampaolo S. et al. Common variants in the regulative regions of GRIA1 and GRIA3 receptor genes are associated with migraine susceptibility // BMC Med Genet. 2010. V.25. P.103.
- 114. Fowler B. The folate cycle and diseases in humans // Kidney Int. 2001. V.59. P.s221–s229.
- 115. Freilinger T., Anttila V., de Vries B., International Headache Genetics Consortium et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura // Nat Genet. 2012. V. 44. P.777–782.
- 116. Freilinger T., Koch J., Dichgans M., Mamsa H., Jen J. A novel mutation in SLC1A3 associated with pure hemiplegic migraine // J Headache Pain. 2010. V.11. P.90.
- 117. Friberg L., Olesen J., Iversen H.K., Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan // Lancet. 1991. V.338(8758). P.13-17.
- 118. Friedman B.W., Esses D., Solorzano C., Dua N., Greenwald P., Radulescu R., Chang E., Hochberg M., Campbell C., Aghera A., Valentin T., Paternoster J., Bijur P., Lipton R.B., Gallagher E.J. A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine // Ann Emerg Med. 2008 Oct. V.52(4). P.399-406.
- 119. Fritsche G., Eberl A., Katsarava Z., Limmroth V., Diener H.C. Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse // Eur Neurol. 2001. V.45. P.229–235.
- 120. Frosst P., Blom H.J., Milos R., et al. Identification of a candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylentetrahydrofolate reductase // Nat Genet. 1995. V.10. P.111-113.
- 121. Fu L., Zhao Y., Lu J., Shi J., Li C., Liu H., Li Y. Functional single nucleotide polymorphism-1026C/A of inducible nitric oxide synthase gene with increased YY1-binding affinity is associated with hypertension in a Chinese Han population // J Hypertens. 2009 May. V.27(5). P.991-1000.
- 122. Fujii C., Harada S., Ohkoshi N., Hayashi A., Yoshizawa K., Ishizuka C., Nakamura T. Association between polymorphism of the cholecystokinin gene and idiopathic Parkinson's disease//Clin Genet. 1999 Nov. V.56. P.394-399.
- 123. Gallai V., Sarchielli P., Floridi A., Franceschini M., Codini M., Glioti G., Trequattrini A., Palumbo R. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally // Cephalalgia. 1995 Oct. V.5(5). P.384-90.
- 124. Gasparini C.F., Griffiths L.R. The biology of the glutamatergic system and potential role in migraine // Int J Biomed Sci. 2013. V.9. P.1–8.

- 125. Gelernter J., Kennedy J.L., van Tol H.H., Civelli O. and Kidd K.K. The D4 dopamine receptor (DRD4) maps to distal 11p close to HRAS // Genomics. 1992. V.13. P.208-210.
- 126. Gentile G, Borro M, Lala N, Missori S, Simmaco M, Martelletti P. Genetic polymorphisms related to efficacy and overuse of triptans in chronicmigraine. J Headache Pain. 2010.V.11(5).P.431-435.
- 127. Geppetti P., Jay Guido Capone, Marcello Trevisani, Paola Nicoletti, Giovanni Zagli, Maria Rosalia Tola. CGRP and migraine: neurogenic inflammation revisited // J Headache Pain. 2005. V.6(2). P.61-70.
- 128. Gervil M., Ulrich V., Kyvik K.O., Olesen J., Russell M.B. Migraine without aura: a population based twin study // Ann Neurol. 1999. V.46. P.606–611.
- 129. Ghosh J., Joshi G., Pradhan S., Mittal B. Potential role of aromatase over estrogen receptor gene polymorphisms in migraine susceptibility: a case control study from North India // PLoS One. 2012. V.7. P.e34828.
- 130. 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. V.15(1). P.61-73.
- 131. Gkaliagkousi E., Douma S., Zamboulis C., and Ferro A. Nitric oxide dysfunction in vascular endothelium and platelets: role in essential hypertension // J Hypertens. 2009. V.27. P.2310–2320.
- 132. Goadsby P.J., Edvinsson L., Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache // Ann Neurol. 1990. V.28. P.183–187.
- 133. Gonçalves F.M., Luizon M.R., Speciali J.G., Martins-Oliveira A., Dach F., Tanus-Santos J.E. Interaction among nitric oxide (NO)-related genes in migraine susceptibility // Mol Cell Biochem. 2012 Nov. V.370(1-2). P.183-189.
- 134. Gonçalves F.M., Martins-Oliveira A., Speciali J.G., Luizon M.R., Izidoro-Toledo T.C., Silva P.S., Dach F., Tanus-Santos J.E. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes associated with aura in patients with migraine // DNA Cell Biol. 2011 Jun. V.30(6). P.363-369.
- 135. Gould D.B., Phalan F.C., Breedved G.J. et al. Mutations in COL4A1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly // Science. 2005. V.308. P.1167–1171.
- 136. Grassini S., Nordin S. Comorbidity in Migraine with Functional Somatic Syndromes, Psychiatric Disorders and Inflammatory Diseases: A Matter of Central Sensitization? Behav Med. 2015.V. 2.P.1-9.
- 137. Greengard P., Allen P.B., Nairn A.C. Beyond the Dopamine Receptor: the DARPP-32/Protein Phosphatase-1 Cascade // Neuron. 1999. V.23. P.435–447.
- 138. Gruber A.J., Calhoon G.G., Shusterman I., Schoenbaum G., Roesch M.R., O'Donnell P. More is less: a disinhibited prefrontal cortex impairs cognitive flexibility // J Neurosci. 2010 Dec 15. V.30(50). P.17102-17110.

- 139. Gunner K.B., Smith H.D., Ferguson L.E. Practice guideline for diagnosis and management of migraine headaches in children and adolescents: Part two // J Pediatr Health Care. 2008. V.22(1). P.52-59.
- 140. Guzik T.J., Korbut R., Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation // J. Physiol. Pharmacol. 2003. V.54. P.469–487.
- 141. Hae-Eun Shin, Soo-Jeong Han, Kwang-Soo Lee, and Jeong-Wook Park. Polymorphism of the Glutamate Transporter Protein EAAT2 and Migraine Transformation into Chronic Daily Headache. J Clin Neurol. 2011.V.7(3).P.143–147.
- 142. Hall D., Dhilla A., Charalambous A., Gogos J.A., Karayiorgou M. Sequence Variants of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene Are Strongly Associated with Obsessive-Compulsive Disorder // Am J Hum Genet. 2003. V.73(2). P.370-376.
- 143. Hans M., Luvisetto S., Williams M.E. et al. Functional consequences of mutations in the human alpha(1A) calcium channel subunit linked to familial hemiplegic migraine // J Neurosci. 1999. V.19. P.1610–1619.
- 144. Hansen T.O., Rehfeld J.F., Nielsen F.C. Function of the C-36 to T polymorphism in the human cholecystokinin gene promoter // Molecular Psychiatry. 2000. V.5. P.443-447.
- 145. Harada S., Okubo T., Tsutsumi M., Takase S., Muramatsu T. A new genetic variant in the Sp1 binding cis-element of cholecystokinin gene promoter region and relationship to alcoholism // Alcohol Clin Exp Res. 1998 May. V.22(3 Suppl). P.93S-96S.
- 146. Hawi Z, Matthews N, Wagner J, Wallace RH, Butler TJ, Vance A, Kent L, Gill M, Bellgrove MA. DNA variation in the SNAP25 gene confers risk to ADHD and is associated with reduced expression in prefrontal cortex // PLoS One. 2013. V.8. №4. e60274.
- 147. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // Cephalalgia. 2013 Jul. V.33(9). P.629-808.
- 148. Heneka M.T., Feinstein D.L. Expression and function of inducible nitric oxide synthase in neurons // J. Neuroimmunol. 2001. V.114. P.8–18.
- 149. Heneka M.T., Feinstein D.L., Galea E., Gleichmann M., Wüllner U., Klockgether T. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists protect cerebellar granule cells from cytokine-induced apoptotic cell death by inhibition of inducible nitric oxide synthase // J. Neuroimmunol. 1999. V.100. P.156–168.
- 150. Hering-Hanit R., Friedman Z., Schlesinger I., Ellis M. Evidence for activation of the coagulation system in migraine with aura // Cephalalgia. 2001. V.21. P.137-139.
- 151. Hill D.R., Shaw T.M., Graham W. and Woodruff G.N. Autoradiographical detection of cholecystokinin-A receptors in primate brain using 125 I-Bolton Hunter CCK-8 3 H-MK-329 // J. Neurosci. 1990. V.10. P.1070-1081,
- 152. Ho T.W., Ferrari M.D., Dodick D.W., Galet V., Kost J., Fan X., Leibensperger H., Froman S., Assaid C., Lines C., Koppen H., Winner P.K. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with

- zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial // Lancet. 2008 Dec 20. V.372(9656). P.2115-2123.
- 153. Honkaniemi J., Liimatainen S., Rainesalo S., Sulavuori S. Haloperidol in the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Headache. 2006 May. V.46(5). P.781-787.
- 154. Horasanlı B., Ataç F.B., Çöven I., Karakurum Goksel B., Benli S. Angiotensin I-converting enzyme gene (I/D) polymorphism in patients with migraine // Headache. 2013 Jan. V.53(1). P.161-164.
- 155. Hösing V.G., Schirmacher A., Kuhlenbäumer G., Freitag C., Sand P., Schlesiger C., Jacob C., Fritze J., Franke P., Rietschel M., Garritsen H., Nöthen M.M., Fimmers R., Stögbauer F., Deckert J. Cholecystokinin- and cholecystokinin-B-receptor gene polymorphisms in panic disorder // J Neural Transm Suppl. 2004. V.68. P.147-156.
- 156. Hu G., Wei Y., Kang Y. The multifaceted role of MTDH/AEG-1 in cancer progression // Clin Cancer Res. 2009. V.15(18). P.5615-5620.
- 157. Huang R., Huang J., Cathcart H., Smith S., Poduslo S.E. Genetic variants in brain-derived neurotrophic factor associated with Alzheimer's disease // J Med Genet. 2007. V.44(2). P.66.
- 158. Huang S., Lia H., Gea J. A cardioprotective insight of the cystathionine ã-lyase/hydrogen sulfide pathway // IJC Heart & Vasculature. 2015. V.7. P.51–57.
- 159. Hubert C., Houot A.M., Corvol P., Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate pro-moters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene // J Biol Chem.1991. V.266. P.15377-15383.
- 160. Huppi K., Siwarski D., Pisegna J.R. Wank S. Chromosomal localization of the gastric and brain receptors for cholecystokinin (CCKAR and CCKBR) in human and mouse // Genomics. 1995. V.25. P.727-729.
- 161. Inoue H., Iannoti C.A., Welling C.M., Veile R., Donis-Keller H. and Permutt M.A. Human cholecystokinin type A receptor gene: Cytogenic localization, physical mapping, and identification of two missense variants in patients with obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) // Genomics. 1997. V.42. P.331-335.
- 162. Ise K., Akiyoshi J., Horinouchi Y., Tsutsumi T., Isogawa K., Nagayama H. Association between the CCK-A receptor gene and panic disorder // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2003 Apr 1. V.118B. P.29-31.
- 163. Ishii M., Shimizu S., Sakairi Y. et al. MAOA, MTHFR, and TNF-β genes polymorphisms and personality traits in the pathogenesis of migraine // Mol Cell Biochem. 2012. V.363. P.357–366.
- 164. Ishiko A., Shimizu A., Nagata E. et al. Notch3 ectodomain is a major component of granular osmiophilic material (GOM) in CADASIL // Acta Neuropathol. 2006. V.112. P.333–339.
- 165. Iso T., Hamamori Y., Kedes L. Notch signaling in vascular development // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003. V.23. P.543–553.

- 166. Iversen H.K. Experimental headache in humans // Cephalalgia. 1995. V.15. P.281–287.
- 167. Jang M.U., Park J.W., Kho H.S., Chung S.C., Chung J.W. Plasma and saliva levels of nerve growth factor and neuropeptides in chronic migraine patients // Oral Dis. 2011 Mar. V.17(2). P.187-193.
- 168. Jarray R., Allain B., Borriello L., Biard D, Loukaci A., Larghero J., Hadj-Slimane R., Garbay C., Lepelletier Y., Raynaud F. Depletion of the novel protein PHACTR-1 from human endothelial cells abolishes tube formation and induces cell death receptor apoptosis // Biochemie. 2011. V.93. P.1668–1675.
- 169. Jia S., Ni J., Chen S., Jiang Y., Dong W., Gao Y. Association of the pentanucleotide repeat polymorphism in NOS2 promoter region with susceptibility to migraine in a Chinese population // DNA Cell Biol. 2011 Feb. V.30(2). P.117-122.
- 170. Joca S.R., Ferreira F.R., Guimarães F.S. Modulation of stress consequences by hippocampal monoaminergic, glutamatergic and nitrergic neurotransmitter systems // Stress. 2007. V.10. P.227–249.
- 171. Joshi G., Pradhan S., Mittal B. Role of the ACE ID and MTHFR C677T polymorphisms in genetic susceptibility of migraine in a north Indian population // J Neurol Sci. 2009. V.277. P.133–137.
- 172. Joshi G., Pradhan S., Mittal B. Role of the oestrogen receptor (ESR1 PvuII and ESR1 325 C->G) and progesterone receptor (PROGINS) polymorphisms in genetic susceptibility to migraine in a North Indian population // Cephalalgia. 2010. V.30. P.311–320.
- 173. Joshi G., Pradhan S., Mittal B. Vascular gene polymorphisms (EDNRA –231 G>A and APOE HhaI) and risk for migraine // DNA Cell Biol. 2011. V.30. P.577–584.
- 174. Joutel A., Corpechot C., Ducros A., et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia // Nature. 1996. V.383. P.707–710.
- 175. Juhasz G., Zsombok T., Modos E.A., Olajos S., Jakab B., Nemeth J., Szolcsanyi J., Vitrai J., Bagdy G. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release // Pain. 2003 Dec. V.106(3). P.461-470.
- 176. Kang D.C., Su Z.Z., Sarkar D. et al. Cloning and characterization of HIV-1-inducible astrocyte elevated gene-1, AEG-1 // Gene. 2005. V.353. P.8–15.
- 177. Kara I., Ozkok E., Aydin M., Orhan N., Cetinkaya Y., Gencer M., Kilic G., Tireli H. Combined effects of ACE and MMP-3 polymorphisms on migraine development // Cephalalgia. 2007 Mar. V.27(3). P.235-243.
- 178. Kara I., Sazci A., Ergul E., Kaya G., Kilic G. Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk // Brain research. 2003. V.111(1-2). P.84-90.
- 179. Karege F., Vaudan G., Schwald M., Perroud N., La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs // Molecular Brain Research. 2005. V.136 (1–2). P.29–37.

- 180. Kato T., Wang Z.W., Zoega T., Crowe R.R. Missense mutation of the cholecystokinin B receptor gene: lack of association with panic disorder // Am J Med Genet. 1996 Jul 26. V.67(4). P.401-415.
- 181. Katsarava Z., Limmroth V. Is a combination of tramadol and acetaminophen effective for the treatment of acute migraine pain? // Nat Clin Pract Neurol. 2006 Jul. V.2(7). P.360-361.
- 182. Kaufmann P., Engelstad K., Wei Y. et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype // Neurology. 2011. V.77. P.1965–1971.
- 183. Klimov E., Kondratieva N., Skorobogatykh K., Azimova J., Sergeev A., Kokaeva Z., Naumova E., Rachin A., Tabeeva G.. The polymorphism of regulatory region of NOS3 gene (rs2070744, genotype CC) protect patients from chronic migraine // British Journal of Medicine & Medical Research. 2016. V.16. №10. P.1-7.
- 184. Knyihar-Csillik E., Vecsei L. Effect of nitric oxide donor on nitroxergic nerve fibres in the rat dura mater // Neurosci Lett. 1999. V.260. P.97–100.
- 185. Koefoed P., Hansen T.V., Woldbye D.P., Werge T., Mors O., Hansen T., Jakobsen K.D., Nordentoft M., Wang A., Bolwig T.G., Rehfeld J.F. An intron 1 polymorphism in the cholecystokinin-A receptor gene associated with schizophrenia in males //Acta Psychiatr Scand. 2009. V. 120. P. 281–287.
- 186. Köhnke M.D., Zabetian C.P., Anderson G.M., Kolb W., Gaertner I., Buchkremer G., Vonthein R., Schick S., Lutz U., Köhnke A.M., Cubells J.F. A genotype-controlled analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase in healthy and alcoholic subjects: evidence for alcohol-related differences in noradrenergic function // Biol Psychiatry. 2002 Dec 15. V.52(12). P.1151-1158.
- 187. Kondratieva NS, Azimova JE, Sergeev A, Skorobogatykh K, Fokina NM, Kokaeva ZG, Tabeeva GR, Klimov EA. Association of polymorphisms of genes of NO synthases and migraine in Moscow // Cephalalgia. 2015. V.35(6S). P.266.
- 188. Kosten T.R., Wu G., Huang W., Harding M.J., Hamon S.C., Lappalainen J., Nielsen D.A. Pharmacogenetic randomized trial for cocaine abuse: disulfiram and dopamine β-hydroxylase // Biol Psychiatry. 2013 Feb 1. V.73(3). P.219-224.
- 189. Kowa H., Fusayasu E., Ijiri T., Ishizaki K., Yasui K., Nakaso K., Kusumi M., Takeshima T., Nakashima K. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura // Neurosci Lett. 2005 Feb 10. V.374(2). P.129-131.
- 190. Kowa H., Yasui K., Takeshima T., Urakami K., Sakai F., Nakashima K. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine // Am J Med Genet. 2000 Dec 4. V.96(6). P.762-764.
- 191. Kraus R.L., Sinnegger M.J., Koschak A. et al. Three new familial hemiplegic migraine mutants affect P/Q-type Ca(2b) channel kinetics // J Biol Chem. 2000. V.275. P.9239–9243.
- 192. Kulkarni S.K., Dhir A. Current investigational drugs for major depression // Expert Opin. Investig. Drugs. 2009. V.18. P.767–788.

- 193. Lafleur M.A., Xu D., Hemler M.E. Tetraspanin proteins regulate membrane type-1 matrix metalloproteinase-dependent pericellular proteolysis // Mol Biol Cell. 2009. V.20. P.2030–2040.
- 194. Lafrenière R.G., Rouleau G.A. Identification of novel genes involved in migraine // Headache. 2012. V.52. P.107–110.
- 195. Lampl C., Thomas H., Tassorelli C., Katsarava Z., Laínez J.M., Lantéri-Minet M., Rastenyte D., Ruiz de la Torre E., Stovner L.J., Andrée C., Steiner T.J. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. J Headache Pain. 2016. V.17.P.59.
- 196. Lanfranconi S., Markus H.S. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review // Stroke. 2010. V.41. P.e513–e518.
- 197. Lassen L.H., Haderslev P.A., Jacobsen V.B., Iversen H.K., Sperling B., Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine // Cephalalgia. 2002. V.22. P.54–61.
- 198. Law C., Bunyan D., Castle B. et al. Clinical features in a family with an R460H mutation in transforming growth factor beta receptor 2 gene // J Med Genet. 2006. V.43. P.908–916.
- 199. Lazebnik T.A., Zozuliakova S.V., Zalkind L.G., Ramina D.E. Catecholamines in migraine and other paroxysmal conditions in children // Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova. 1991. V.91(8). P.6-9.
- 200. Lea R.A., Ovcaric M., Sundholm J., MacMillan J., Griffiths L.R. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura // BMC Med. 2004 Feb 12. V.2. P.3.
- 201. Lea R.A., Ovcaric M., Sundholm J., Solyom L., Macmillan J., Griffiths L.R. Genetic variants of angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase may act in combination to increase migraine susceptibility // Brain Res Mol Brain Res. 2005 May 20. V.136(1-2). P.112-117.
- 202. Lea R.A., Shepherd A.G., Curtain R.P., Nyholt D.R., Quinlan S., Brimage P.J., Griffiths L.R. A typical migraine susceptibility region localizes to chromosome 1q31 // Neurogenetics. 2002 Mar. V.4(1). P.17-22.
- 203. Leclerc D., Wilson A., Dumas R., Gafuik C., Song D., Watkins D., Heng H.H., Rommens J.M., Scherer S.W., Rosenblatt D.S., Gravel R.A. Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1998. V.95. P.3059–3064.
- 204. Lee E.S., Chen H., Soliman K.F., Charlton C.G. Effects of homocysteine on the dopaminergic system and behavior in rodents // Neurotoxicology. 2005 Jun. V.26(3). P.361-371.
- 205. Lee H., Jen J.C., Cha Y.H., Nelson S.F., Baloh R.W. Phenotypic and Genetic Analysis of a Large Family With Migraine- Associated Vertigo // Headache. 2008. V.48(10). P.1460-1467.
- 206. Lee K.A., Jang S.Y., Sohn K.M. et al. Association between a polymorphism in the lymphotoxin-a promoter region and migraine // Headache. 2007. V.47. P.1056–1062.

- 207. Lee Y.S., Silva A.J. The molecular and cellular biology of enhanced cognition // Nat Rev Neurosci. 2009. V.10. P.126–140.
- 208. Lemos C., Mendonc D., Pereira-Monteiro J., Barros J., Sequeiros J., Alonso I., Sousa A. BDNF and CGRP interaction: Implications in migraine susceptibility // Cephalalgia an international journal of headache. 2010. V.30(11). P.1375-1382.
- 209. Lemos C., Neto J.L., Pereira-Monteiro J. et al. A role for endothelin receptor type A in migraine without aura susceptibility? A study in Portuguese patients // Eur J Neurol. 2011. V.18. P.649–655.
- 210. Levy D. Endogenous mechanisms underlying the activation and sensitization of meningeal nociceptors: the role of immunovascular interactions and cortical spreading depression // Curr Pain Headache Rep. 2012. V.16. P.270–277.
- 211. Levy D., Burstein R. The vascular theory of migraine: leave it or love it? // Ann Neurol. 2011. V.69(4). P.600-601.
- 212. Licinio J., Dong C., Wong M.L. Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response // Archives of General Psychiatry. 2009. V.66 (5). P.488–497.
- 213. Lightart L., de Vries B., Smith A.V. et al. Meta-analysis of genome-wide association for migraine in six population-based European cohorts // Eur J Hum Genet. 2011. V.19. P.901–907.
- 214. Lillis A.P., Van Duyn L.B., Murphy-Ullrich J.E., Strickland D.K. LDL receptor-related protein 1: unique tissue-specifi c functions revealed by selective gene knockout studies // Physiol Rev. 2008. V.88. P.887–918.
- 215. Lin H.Y., Wang X.F., Ng-Eaton E. et al. Expression cloning of the TGF-beta type II receptor, a functional transmembrane serine/threonine kinase // Cell. 1992. V.68. P.775–785.
- 216. Liu L., Foroud T., Xuei X., Berrettini W., Byerley W., Coryell W., El-Mallakh R., Gershon E.S., Kelsoe J.R., Lawson W.B., MacKinnon D.F., McInnis M., McMahon F.J., Murphy D.L., Rice J., Scheftner W., Zandi P.P., Lohoff F.W., Niculescu A.B., Meyer E.T., Edenberg H.J., Nurnberger Jr. J.I. Evidence of association between brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder // Psychiatric Genetics. 2008. V.18 (6). P.267–274.
- 217. Liu R., Geng P., Ma M., Yu S., Yang M., He M., Dong Z, Zhang W. MTHFR C677T polymorphism and migraine risk: a meta-analysis // J Neurol Sci. 2014 Jan 15. V.336(1-2). P.68-73.
- 218. Loder E. Migraine with aura and increased risk of ischaemic stroke // BMJ. 2009 Oct 27. V.339. P.b4380.
- 219. Loder E., Rizzoli P. Biomarkers in migraine: their promise, problems, and practical applications // Headache. 2006 Jul-Aug. V.46(7). P.1046-1058.
- 220. MacClellan L.R., Howard T.D., Cole J.W., Stine O.C., Giles W.H., O'Connell J.R., Wozniak M.A., Stern B.J., Mitchell B.D., Kittner S.J. Relation of candidate genes that encode

- for endothelial function to migraine and stroke: the Stroke Prevention in Young Women study // Stroke. 2009 Oct. V.40(10). P.e550- e557.
- 221. Madrigal J.L., Moro M.A., Lizasoain I., Lorenzo P., Castrillo A., Boscá L., Leza J.C. Inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after acute restraint stress is regulated by nuclear factor kappaB-mediated mechanisms // J. Neurochem. 2001. V.76. P.532–538.
- 222. Maher B.H., Griffiths L.R. Identification of molecular genetic factors that influence migraine // Mol Genet Genomics. 2011. V.285. P.433–446.
- 223. Maron E., Nikopensius T., Kõks S., Altmäe S., Heinaste E., Vabrit K., Tammekivi V., Hallast P., Koido K., Kurg A., Metspalu A., Vasar E., Vasar V., Shlik J. Association study of 90 candidate gene polymorphisms in panic disorder // Psychiatr Genet. 2005 Mar. V.15. P.17-24.
- 224. Marshall F.H., Barnes S., Hughes J., Woodruff G.N., Hunter J.C. Cholecystokinin modulates the release of dopamine from the anterior and posterior nucleus accumbens by two different mechanisms // J. Neurochem. 1991. V.56. P.917-922.
- 225. Martínez F., Castillo J., Pardo J., Lema M., Noya M. Catecholamine levels in plasma and CSF in migraine // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993. V.56(10). P.1119-1121.
- 226. Matsuo K., Suzuki R., Hamajima N., et al. Association between polymorphisms of folate-and methionine-metabolizing enzymes and susceptibility to malignant lymphoma // Blood. 2001. V.97. P.3205–3209.
- 227. Mayer B., Hemmens B. Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells // Trends Biochem Sci. 1997. V.22. P.477–481.
- 228. Mazaheri S., Hajilooi M., Rafiei A. The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alpha gene is associated with migraine without aura // J Neurol. 2006. V.253. P.1589–1593.
- 229. Méneret A., Gaudebout C., Riant F., Vidailhet M., Depienne C., Roze E. PRRT2 mutations and paroxysmal disorders // Eur J Neurol. 2013 Jun. V.20(6). P.872-878.
- 230. Menon S., Cox H.C., Kuwahata M. et al. Association of a Notch 3 gene polymorphism with migraine susceptibility // Cephalalgia. 2010. V.31. P.264–270.
- 231. Miller M.A., Levsky M.E., Enslow W., Rosin A. Randomized evaluation of octreotide vs prochlorperazine for ED treatment of migraine headache // Am J Emerg Med. 2009 Feb. V.27(2). P.160-164.
- 232. Miyasaka K., Yoshida Y., Matsushita S., Higuchi S., Maruyama K., Niino N., Ando F., Shimokata H., Ohta S., Funakoshi A. Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphism with alcohol dependence in a Japanese population // Alcohol Alcohol. 2004 Jan-Feb. V.39. P.25-28.
- 233. Miyasaka K., Yoshida Y., Matsushita S., Higuchi S., Shirakawa O., Shimokata H., Funakoshi A. Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphisms and panic disorder in Japanese // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2004 May 15. V.127B(1). P.78-80.

- 234. Mizuiri S., Hemmi H., Kumanomidou H., Iwamoto M., Miyagi M., Sakai K., Aikawa A., Ohara T., Yamada K., Shimatake H., Hasegawa A. Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D genotype and renal ACE gene expression // Kidney Int. 2001. V.60. P.1124–1130.
- 235. Mochi M., Cevoli S., Cortelli P. et al. A genetic association study of migraine with dopamine receptor 4, dopamine transporter and dopamine-beta-hydroxylase genes // Neurol Sci. 2003. V.23. P.301–305.
- 236. Montagna P., Cevoli S., Marzocchi N., Pierangeli G., Pini L.A., Cortelli P., Mochi M. The genetics of chronic headaches. Neurol Sci. 2003.V.24 Suppl 2.P.51-56.
- 237. Moran T.H., Robinson P.H., Goldrich M.S., McHugh P.R. Two brain cholecystokinin receptors: Implications for behavioral actions // Brain Res. 1986. V.362. P.175-179.
- 238. Mosca L., Marazzi R., Ciccone A. et al. NOTCH3 gene mutations in subjects clinically suspected of CADASIL // J Neurol Sci. 2011. V.307. P.144–148.
- 239. Mulder E.J., Van Baal C., Gaist D., Kallela M., Kaprio J., Svensson D.A., Nyholt D.R., Martin N.G., MacGregor A.J., Cherkas L.F., Boomsma D.I., Palotie A. Genetic and environmental inXuences on migraine: a twin study across six countries // Twin Res. 2003. V.6. P.422–431.
- 240. Muñoz-Fernández M.A., Fresno M. The role of tumour necrosis factor, interleukin 6, interferon-gamma and inducible nitric oxide synthase in the development and pathology of the nervous system // Prog. Neurobiol. 1998. V.56. P.307–340.
- 241. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M., Shimasaki Y., Kugiyama K., Ogawa H., Motoyama T., Saito Y., Ogawa Y., Miyamoto Y., Nakao K. T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm // Circulation. 1999 Jun 8. V.99(22). P.2864-2870.
- 242. Neves-Pereira M., Cheung J.K., Pasdar A., Zhang F., Breen G., Yates P., Sinclair M., Crombie C., Walker St. N., Clair D.M. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population // Molecular Psychiatry. 2005. V.10 (2). P.208–212.
- 243. Ocklenburg S., Arning L., Gerding W.M., Epplen J.T., Güntürkün O., Beste C. Cholecystokinin A receptor (CCKAR) gene variation is associated with language lateralization // PLoS One. 2013. V.8(1). P.e53643.
- 244. Ohkuma S., Katsura M. Nitric oxide and peroxynitrite as factors to stimulate neurotransmitter release in the CNS // Prog Neurobiol. 2001. V.64. P.97–108.
- 245. Okubo T., Harada S. Polymorphisms of the CCK, CCKAR and CCKBR genes: an association with alcoholism study // J Stud Alcohol. 2001 Jul. V.62. P.413-421.
- 246. Olesen J. Nitric oxide-related drug targets in headache // Neurotherapeutics. 2010. V.7. P.183–190.
- 247. Olesen J., Diener H.C., Husstedt I.W., Goadsby P.J., Hall D., Meier U., Pollentier S., Lesko L.M. BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine // N Engl J Med. 2004 Mar 11. V.350(11). P.1104-1010.

- 248. Olesen J., Iversen H.K., Thomsen L.L. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain // NeuroReport. 1993. V.4. P.1027–1030.
- 249. Olesen J., Thomsen L.L., Iversen H.K. Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches // Trends Pharmacol Sci. 1994. V.15. P.149–153.
- 250. Olivenza R., Moro M.A., Lizasoain I., Lorenzo P., Fernández A.P., Rodrigo J., Boscá L., Leza J.C. Chronic stress induces the expression of inducible nitric oxide synthase in rat brain cortex // J. Neurochem. 2000. V.74. P.785–791.
- 251. Onaya T., Ishii M., Katoh H., Shimizu S., Kasai H., Kawamura M., Kiuchi Y. Predictive index for the onset of medication overuse headache in migraine patients // Neurol Sci. 2013 Jan. V.34(1). P.85-92.
- 252. Ophoff R.A., DeYoung J., Service S.K. et al. Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3 // Am J Hum Genet. 2001. V.69. P.447–453.
- 253. Ophoff R.A., Terwindt G.M., Vergouwe M.N., et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4 // Cell. 1996. V.87. P.543–552.
- 254. Oterino A., Pascual J., Ruiz de Alegria C. et al. Association of migraine and ESR1 G325C polymorphism // Neuroreport. 2006. V.17. P.61–64.
- 255. Oterino A., Toriello M., Cayón A. et al. Multilocus analyses reveal involvement of the ESR1, ESR2, and FSHR genes in migraine // Headache. 2008. V.48. P.1438–1450.
- 256. Oterino A., Valle N., Bravo Y., Muñoz P., Sánchez-Velasco P., Ruiz-Alegría C., Castillo J., Leyva-Cobián F., Vadillo A., Pascual J. MTHFR T677 homozygosis influences the presence of aura in migraineurs // Cephalalgia. 2004 Jun. V.24(6). P.491-494.
- 257. Oterino A., Valle N., Pascual J., Bravo Y., Muñoz P., Castillo J., Ruiz-Alegría C., Sánchez-Velasco P., Leyva-Cobián F., Cid C. Thymidylate synthase promoter tandem repeat and MTHFD1 R653Q polymorphisms modulate the risk for migraine conferred by the MTHFR T677 allele // Brain Res Mol Brain Res. 2005 Sep 13. V.139(1). P.163-168.
- 258. Pal P., Mihanović M., Molnar S., Xi H., Sun G., Guha S., Jeran N., Tomljenović A., Malnar A., Missoni S., Deka R., Rudan P. Association of tagging single nucleotide polymorphisms on 8 candidate genes in dopaminergic pathway with schizophrenia in Croatian population // Croat Med J. 2009. V.50(4). P.361-369.
- 259. Palmirotta R., Barbanti P., Ludovici G., De Marchis M.L., Ialongo C., Egeo G., Aurilia C., Fofi L., Abete P., Spila A., Ferroni P., Della-Morte D., Guadagni F. Association between migraine and ACE gene (insertion/deletion) polymorphism: the BioBIM study // Pharmacogenomics. 2014 Feb. V.15(2). P.147-155.
- 260. Pannu R., Singh I. Pharmacological strategies for the regulation of inducible nitric oxide synthase: neurodegenerative versus neuroprotective mechanisms // Neurochem. Int. 2006. V. 49. P.170–182.

- 261. Pardutz A., Krizbai I., Multon S., Vecsei L., Schoenen J. Systemic nitroglycerin increases nNOS levels in rat trigeminal nucleus caudalis // NeuroReport. 2000. V.11. P.3071–3075.
- 262. Parsons A.A., Strijbos P.J. The neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression // Curr Opin Pharmacol. 2003. V.3. P.73-77.
- 263. Paterna S., Di Pasquale P., Cottone C. et al. Migraine without aura and ACE-gene deletion polymorphism: is there a correlation? Preliminary findings // Cardiovasc Drugs Ther. 1997. V.11. P.603–604.
- 264. Pazvantoğlu O, Güneş S, Karabekiroğlu K, Yeğin Z, Erenkuş Z, Akbaş S, Sarısoy G, Korkmaz IZ, Böke O, Bağcı H, Sahin AR. The relationship between the presence of ADHD and certain candidate gene polymorphisms in a Turkish sample // Gene. 2013. V.528. №2. P.320-327.
- 265. Persico A.M., Verdecchia M., Pinzone V., Guidetti V. Migraine genetics: current findings and future lines of research // Neurogenetics. 2015 Apr. V.16(2). P.77-95.
- 266. Peunova N., Enikolopov G. Nitric oxide triggers a switch to growth arrest during differentiation of neuronal cells // Nature. 1995. V.375. P.68–73.
- 267. Pezzini A., Grassi M., Del Zotto E., Giossi A., Monastero R., Dalla Volta G., Archetti S., Zavarise P., Camarda C., Gasparotti R., Magoni M., Camarda R., Padovani A. Migraine mediates the influence of C677T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke-subtype effect // Stroke. 2007 Dec. V.38(12). P.3145-3151.
- 268. Pietrobon D. Biological science of headache channels. // Handb Clin Neurol. 2010. V.97. P.79-83.
- 269. Pisegna J.R., DE Weerth A., Huppi K., Wank S.A. Molecular cloning of human brain and gastric cholecystokinin receptor: Structure, functional expression and chromosomal localization // Biochem. Biophys. Res. Communicat. 1992. V.189. P.296-303.
- 270. Piterobon D., Striessing J. Neurobiology of migraine // Nat Rev Neurosci. 2003. V.4(5). P.386-398.
- 271. 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. V.10. P.91–96.
- 272. Proudfoot C.J., Garry E.M., Cottrell D.F. et al. Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain // Curr Biol. 2006. V.16. P.1591–1605.
- 273. Pruunsild P., Kazantseva A., Aid T., Palm K., Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters // Genomics. 2007. V.90(3). P.397-406.
- 274. Punia S., Das M., Behari M., Mishra B.K., Sahani A.K., Govindappa S.T., Jayaram S., Muthane U.B., K T.B., Juyal R.C. Role of polymorphisms in dopamine synthesis and metabolism genes and association of DBH haplotypes with Parkinson's disease among North Indians // Pharmacogenet Genomics. 2010. V.20(7). P.435-441.

- 275. Rainero I., Fasano E., Rubino E. et al. Association between migraine and HLA-DRB1 gene polymorphisms // J Headache Pain. 2005. V.6. P.185–187.
- 276. Rainero I., Grimaldi L.M., Salani G. et al. Association between the tumor necrosis factoralpha –308 G/A gene polymorphism and migraine // Neurology.2004.V.62.P.141–143.
- 277. Rajan Singh, Balraj Mittal, Uday C Ghoshal. Role of cholecystokinin receptor-A gene polymorphism in development of functional dyspepsia // Mol Cytogenet. 2014. V.7(Suppl 1). P.111.
- 278. Reagan L.P., McKittrick C.R., McEwen B.S. Corticosterone and phenytoin reduce neuronal nitric oxide synthase messenger RNA expression in rat hippocampus // Neuroscience. 1999. V.91. P.211–219.
- 279. Rhode A.M., Hosing V.G., Berger K., et al. Comorbidity of migraine and restless legs syndrome--a case-control study // Cephalalgia. 2007. V. 27. No 11. P. 1255–1260.
- 280. Richards A., van den Maagdenberg A.M., Jen J.C., et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy // Nat Genet. 2007. V.39. P.1068–1070.
- 281. Rigat B., Hubert C., Alhenc Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // J Clin Invest. 1990. V.86. P.1343–1346.
- 282. Robertson C.E., Garza I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine // Neuropsychiatr Dis Treat. 2012. V.8. P.35-48.
- 283. Rodriguez-Acevedo A.J., Maher B.H., Lea R.A. et al. Association of oestrogen-receptor gene (ESR1) polymorphisms with migraine in the large Norfolk Island pedigree // Cephalalgia. 2013. V.33. P.1139–1147.
- 284. Roecklein KA, Scher AI, Smith A, Harris T, Eiriksdottir G, Garcia M, Gudnason V, Launer LJ. Haplotype analysis of the folate-related genes MTHFR, MTRR, and MTR and migraine with aura // Cephalalgia. 2013. V.33. №7. P.469-482.
- 285. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) // Thromb Haemost. 1997 Jul. V.78(1). P.523-526.
- 286. Rubino E., Ferrero M., Rainero I., Binello E., Vaula G., Pinessi L. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with migraine: a meta-analysis // Cephalalgia. 2009 Aug. V.29(8). P.818-825.
- 287. Russell M.B., Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management // Lancet Neurol. 2011. V.10. P.457–470.
- 288. Russell M.B., Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine // BMJ. 1995. V.311. P.541-544.
- 289. Russell M.B., Olesen J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura // Cephalalgia. 1993.Aug. V.13(4). P.245-248.

- 290. Samaan Z., Gaysina D., Cohen-Woods S., Craddock N., Jones L., Korszun A., Owen M., Mente A., McGuffin P., Farmer A. Methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (MTHFR C677T) and migraine: a case control study and meta-analysis // BMC Neurol. 2011 Jun 2. V.11. P.66.
- 291. Sanchez M.M., Das D., Taylor J.L., Noda A., Yesavage J.A., Salehi A. BDNF polymorphism predicts the rate of decline in skilled task performance and hippocampal volume in healthy individuals. // Transl Psychiatry. 2011 Oct 25. V.1:e51.
- 292. Sanchez-Fernandez C., Gonzalez C., Mercer L.D., Beart P.M., Ruiz-Gayo M., Fernandez-Alfonso M.S. Cholecystokinin induces cerebral vasodilatation via presynaptic CCK2 receptors: new implications for the pathophysiology of panic // J Cereb Blood Flow Metab. 2003. V.23(3). P.364–370.
- 293. Sanjuan J., Toirac I., González J.C., Leal C., Moltó M.D., Nájera C., De Frutos R. A possible association between the CCK-AR gene and persistent auditory hallucinations in schizophrenia // Eur Psychiatry. 2004 Sep. V.19. P.349-353.
- 294. Sarchielli P., Alberti A., Codini M, Floridi A, Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks // Cephalalgia. 2000. V.20. P.907–918.
- 295. Sarkar D., Emdad L., Lee S.G., Yoo B.K., Su Z.Z., Fisher P.B. Astrocyte elevated gene-1: far more than just a gene regulated in astrocytes // Cancer Res. 2009. V.69(22). P.8529-8535.
- 296. Sarkar D., Park E.S., Emdad L., Lee S.G., Su Z.Z., Fisher P.B Molecular basis of nuclear factor-kappaB activation by astrocyte elevated gene-1 // Cancer Res. 2008. V.68(5). P.1478-1484.
- 297. Saur D., Vanderwinden J.M., Seidler B., Schmid R.M., De Laet M.H., Allescher H.D. Single-nucleotide promoter polymorphism alters transcription of neuronal nitric oxide synthase exon 1c in infantile hypertrophic pyloric stenosis // Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Feb 10. V.101(6). P.1662-1667.
- 298. Scher A.I., Eiriksdottir G., Garcia M. et al. Lack of association between the MTHFR C677T variant and migraine with aura in an older population: could selective survival play a role? // Cephalalgia. 2013. V.33. P.308–315.
- 299. Schreiner A., Ruonala M., Jakob V., Suthaus J., Boles E., Wouters F., Starzinski-Powitz A. Junction protein shrew-1 influences cell invasion and interacts with invasion-promoting protein CD147 // Mol Biol Cell. 2007. V.18. P.1272–1281.
- 300. Schumacher J., Jamra R.A., Becker T., Ohlraun S., Klopp N., Binder E.B., Schulze T. G., Deschner M., Schmal C., Hofels S., Zobel A., Illig T., Propping P., Holsboer F., Rietschel M., Nothen M.M., Cichon S. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression // Biological Psychiatry. 2005. V.58 (4). P.307–314.
- 301. Schürks M., Rist P.M., Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis // Headache. 2010 Apr. V.50(4). P.588-599.

- 302. Schürks M., Rist P.M., Kurth T. Sex hormone receptor gene polymorphisms and migraine: a systematic review and meta-analysis // Cephalalgia. 2010. V.30. P.1306–1328.
- 303. Schwaag S., Evers S., Schirmacher A. et al. Genetic variants of the NOTCH3 gene in migraine—a mutation analysis and association study // Cephalalgia. 2006. V.26. P.158–161.
- 304. Sears C., Markie D., Olds R., Fitches A. Evidence of associations between bipolar disorder and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene // Bipolar Disorder. 2011. V.13 (7–8). P.630–637.
- 305. Sergeev A., Azimova J., Klimov E., Tabeeva G. The effect of MTHFR C677T polymorphisms at visual evoked potentials in migraine without aura // Cephalalgia. 2011. V.31(Suppl.1). P.49.
- 306. Shalizi A., Gaudillière B., Yuan Z. et al. A calcium-regulated MEF2 sumoylation switch controls postsynaptic differentiation // Science. 2006. V.311. P.1012–1017.
- 307. Sharp L., Little J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: a HuGE review // Am. J. Epidemiol. 2004. V.159. P.423–443.
- 308. Sherman E.A., Strauss KA., .Tortorelli S., Bennett M.J., Knerr I., Morton D.H., Puffenberger E.G. Genetic mapping of glutaric aciduria, type 3, to chromosome 7 and identification of mutations in c7orf10 // Am J Hum Genet. 2008. V.83. P.604–609.
- 309. Sherrington R., Mankoo B., Attwood J., Kalsi G., Curtis D., Buetow K., Povey S., Gurling H. Cloning of the human dopamine D5 receptor gene and identification of a highly polymorphic microsatellite for the DRD5 locus that shows tight linkage to the chromosome 4p reference marker RAF1P1 // Genomics. 1993. V.18. P.423-425.
- 310. Shimokata H., Ando F., Niino N., Miyasaka K., Funakoshi A. Cholecystokinin A receptor gene promoter polymorphism and intelligence // Ann Epidemiol. 2005 Mar. V.15. P.196-201.
- 311. Shindo S., Yoshioka N. Polymorphisms of the cholecystokinin gene promoter region in suicide victims in Japan // Forensic Sci Int. 2005 May 28. V.150. P.85-90.
- 312. Shugart Y.Y., Chen L., Day I.N., Lewis S.J., Timpson N.J., Yuan W., Abdollahi M.R., Ring S.M., Ebrahim S., Golding J., Lawlor D.A., Davey-Smith G. Two British women studies replicated the association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and BMI // Eur J Hum Genet. 2009. V. 17(8). P.1050-1055.
- 313. Shukla R., Khanna V.K., Vinod P., Sankhwar M.L., Yadav R.S. Platelet dopamine: D2 receptor binding in patients with migraine // Cephalalgia. 2009 May. V.29(5). P.532-538.
- 314. Sicuteri F. Dopamine, the second putative protagonist in headache // Headache. 1977. V.17. P.129–131.
- 315. Silberstein S.D., Young W.B., Mendizabal J.E., Rothrock J.F., Alam A.S. Acute migraine treatment with droperidol: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Neurology. 2003 Jan 28. V.60(2). P.315-321.
- 316. Smitherman T.A., Kolivas E.D., Bailey J.R. Panic disorder and migraine: comorbidity, mechanisms, and clinical implications. Headache. 2013.V.53(1).P.23-45.

- 317. Spencer J.L., Waters E.M., Milner T.A., Lee F.S., McEwen B.S. BDNF variant Val66Met interacts with estrous cycle in the control of hippocampal function // Proc Natl Acad Sci U S A. 2010. V.107(9). P.4395-4400.
- 318. Srivastava A., Pandey S.N., Dixit M., Choudhuri G, Mittal B. Cholecystokinin receptor A gene polymorphism in gallstone disease and gallbladder cancer // J Gastroenterol Hepatol. 2008 Jun. V.23. P.970-975.
- 319. Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G., Petrov V., Saavedra A.P., Soubrier F., Vlietinck R., Fagard R. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk // J Hypertens. 1997. V.15. P.1579–1592.
- 320. Stam A.H., Haan J., van den Maagdenberg A.M., Ferrari M.D., Terwindt G.M. Migraine and genetic and acquired vasculopathies // Cephalalgia. 2009. V.29. P.1006–1017.
- 321. Steiner T.J., Stovner L.J., Birbeck G.L. Migraine: the seventh disabler // J Headache Pain. 2013 Jan. V.10. P.14:1.
- 322. Stewart V.C., Heales S.J. Nitric oxide-induced mitochondrial dysfunction: implications for neurodegeneration // Free Radic. Biol. Med. 2003. V.34. P.287–303.
- 323. Stewart W.F., Staffa J., Lipton R.B., Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study // Ann Neurol. 1997 Feb. V.41(2). P.166-172.
- 324. Stovner L., Hagen K., Jensen R., Katsarava Z., Lipton R., Scher A., Steiner T., Zwart J.A. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide // Cephalalgia. 2007 Mar. V.27(3). P.193-210.
- 325. Suehiro T., Morita T., Inoue M., Kumon Y., Ikeda Y., Hashimoto K. Increased amount of the angiotensin-converting enzyme (ACE) mRNA originating from the ACE allele with deletion // Hum Genet. 2004. V.115. P.91–96.
- 326. Sutherland H.G., Maher B.H., Rodriguez-Acevedo A.J., Haupt L.M., Griffiths L.R. Investigation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in migraine // Headache. 2014 Jul-Aug. V.54(7). P.1184-1193.
- 327. Suzuki M., Van Paesschen W., Stalmans I., Horita S., Yamada H., Bergmans B.A., Legius E., Riant F., De Jonghe P., Li Y., Sekine T., Igarashi T., Fujimoto I., Mikoshiba K., Shimadzu M., Shiohara M., Braverman N., Al-Gazali L., Fujita T., Seki G. Defective membrane expression of the Na(+)-HCO(3)(-) cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine // Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Sep 7. V.107(36). P.15963-15968.
- 328. Svensson D.A., Larsson B., Waldenlind E., Pedersen N.L. Shared rearing environment in migraine: results from twins reared apart and twins reared together // Headache. 2003. V.43. P.235–244.
- 329. Tachikawa H., Harada S., Kawanishi Y., Okubo T., Shiraishi H. Novel polymorphism in the promoter and coding regions of the human cholecystokinin B receptor gene: an association analysis with schizophrenia // Am J Med Genet. 1999 Dec 15. V.88. P.700-704.

- 330. Tachikawa H., Harada S., Kawanishi Y., Okubo T., Suzuki T. Linked polymorphisms (-333G>T and -286A>G) in the promoter region of the CCK-A receptor gene may be associated with schizophrenia // Psychiatry Res. 2001 Sep 20. V.103. P.147-155.
- 331. Takata Y., Takeda S., Kawanami T., Takiguchi S., Yoshida Y., Miyasaka K., Funakoshi A. Promoter analysis of human cholecystokinin type-A receptor gene // J Gastroenterol. 2002. V.37(10). P.815-820.
- 332. Takimoto T., Terayama H., Waga C., Okayama T., Ikeda K., Fukunishi I., Iwahashi K. Cholecystokinin (CCK) and the CCKA receptor gene polymorphism, and smoking behaviour // Psychiatry Res. 2005 Feb 28. V.133. P.123-128.
- 333. Tang Y., Anderson G.M., Zabetian C.P., Köhnke M.D., Cubells J.F. Haplotype-controlled analysis of the association of a non-synonymous single nucleotide polymorphism at DBH (+ 1603C --> T) with plasma dopamine beta-hydroxylase activity // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2005 Nov 5. V.139B(1). P.88-90.
- 334. Tanure M.T., Gomez R.S., Hurtado R.C., Teixeira A.L., Domingues R.B. Increased serum levels of brain-derived neurotropic factor during migraine attacks: a pilot study // J Headache Pain. 2010. V.11(5). P.427-430.
- 335. Terwindt G.M., Haan J., Ophoff R.A., et al. Clinical and genetic analysis of a large Dutch family with autosomal dominant vascular retinopathy, migraine and Raynaud's phenomenon // Brain. 1998. V.121. P.303–316.
- 336. Tfelt-Hansen P., Le H. Calcitonin gene-related peptide in blood: is it increased in the external jugular vein during migraine and cluster headache? A review // J Headache Pain. 2009 Jun. V.10(3). P.137-143.
- 337. Thomsen L.L., Ostergaard E., Romer S.F., et al. Sporadic hemiplegic migraine is an aetiologically heterogeneous disorder // Cephalalgia. 2003. V.23. P.921-928.
- 338. Tietjen G.E., Herial N.A., Utley C., White L., Yerga-Woolwine S., Joe B. Association of von Willebrand factor activity with ACE I/D and MTHFR C677T polymorphisms in migraine // Cephalalgia. 2009 Sep. V.29(9). P.960-968.
- 339. Tikka-Klemola P., Kaunisto M.A., Hamalainen E. et al. Genetic association study of endothelin-1 and its receptors EDNRA and EDNRB in migraine with aura // Cephalalgia. 2009. V.29. P.1224–1231.
- 340. Todt U., Netzer C., Toliat M., Heinze A., Goebel I., Nürnberg P., Göbel H., Freudenberg J., Kubisch C. New genetic evidence for involvement of the dopamine system in migraine with aura // Hum Genet. 2009. V.125(3). P.265-279.
- 341. Toirac I., Sanjuán J., Aguilar E.J., González J.C., Artigas F., Rivero O., Nájera C., Moltó M.D., de Frutos R. Association between CCK-AR gene and schizophrenia with auditory hallucinations // Psychiatr Genet. 2007 Apr. V.17. P.47-53.
- 342. Tottene A., Tottene A., Fellin T. et al. Familial hemiplegic migraine mutations increase Ca2b influx through single human cav2.1 channels and decrease maximal cav2.1 current density in neurons. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2002. V.99. P.13284–13289.

- 343. Trabace S., Brioli G., Lulli P. et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism in migraine // Headache. 2002. V.42. P.341–345.
- 344. Tzourio C., Amrani M., Poirier O. et al. Association between migraine and endothelin type A receptor (ETA –231 A/G) gene polymorphism // Neurology. 2001. V.56. P.1273–1277.
- 345. Ulrich V., Gervil M., Kyvik K.O., Olesen J., Russell M.B. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study // Ann Neurol. 1999. V.45. P.242–246.
- 346. Ungaro C., Mazzei R., Conforti F.L. et al. CADASIL: extended polymorphisms and mutational analysis of the NOTCH3 gene // J Neurosci Res. 2009. V.87. P.1162–1167.
- 347. Vahedi K., Massin P., Guichard J.P. et al. Hereditary infantile hemiparesis, retinal arteriolar tortuosity, and leukoencephalopathy // Neurology. 2003. V.60. P.57–63.
- 348. Vallance P., Leone A., Calver A., et al. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis // J Cardiovasc Pharmacol. 1992. V.20(suppl 12). P.60–62.
- 349. van Den Maagdenberg A., Terwindt G., Haas J., et al. Genetics of headaches. // Handb Clin Neurol. 2010. V.97. P.85-97.
- 350. Van Der Knaap M.S., Smit L.M., Barkhof F. et al. Neonatal porencephaly and adult stroke related to mutations in collagen IV A1 // Ann Neurol. 2006. V.59. P.504–511.
- 351. Vanhoenacker P., Haegeman G., Leysen J.E. 5-HT7 receptors: current knowledge and future prospects // Trends Pharmacol Sci. 2000. V.21. P.70–77.
- 352. Viola S., Viola P., Litterio P., Buongarzone M.P., Fiorelli L. Stroke risk and migraine: near-infrared spectroscopy study // Neurol Sci. 2012. V.33 Suppl 1. P.173-175.
- 353. Wank S.A. Cholecystokinin receptors // Amer. J. Physiol. 1995. V.269 (5 Pt 1). P.G628-G646.
- 354. Wilson P.M., Fryer R.H., Fang Y., Hatten M.E. Astn2, a novel member of the astrotactin gene family, regulates the trafficking of ASTN1 during glial-guided neuronal migration // J. Neurosci. 2010. V.30. P.8529–8540.
- 355. Xia Y.F., Liu L.P., Zhong C.P., Geng J.G. NF-kappaB activation for constitutive expression of VCAM-1 and ICAM-1 on B lymphocytes and plasma cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001. V.289. P.851–856.
- 356. Xu Y., Padiath Q.S., Shapiro R.E., et al. Functional consequences of a CKIdelta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome // Nature. 2005. V.434. P.640–644.
- 357. Yamamoto K., Cubells J.F., Gelernter J., Benkelfat C., Lalonde P., Bloom D., Lal S., Labelle A., Turecki G., Rouleau G.A., Joober R. Dopamine beta-hydroxylase (DBH) gene and schizophrenia phenotypic variability: a genetic association study // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2003 Feb. V.117B. P.33-38.
- 358. Yang Y., Ligthart L., Terwindt G.M., Boomsma D.I., Rodriguez-Acevedo A.J., Nyholt D.R. Genetic epidemiology of migraine and depression. Cephalalgia. 2016.V.36(7).P.679-691.

- 359. Yilmaz I.A., Ozge A., Erdal M.E. et al. Cytokine polymorphism in patients with migraine: some suggestive clues of migraine and inflammation // Pain Med. 2010. V.11. P.492–497.
- 360. Yu F.H., Mantegazza M., Westenbroek R.E. et al. Reduced sodium current in gabaergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy // Nat Neurosci. 2006. V.9. P.1142–1149.
- 361. Yu S., He M., Liu R., Feng J., Qiao X., Yang X., Cao X., Zhao G., Fang Y., Steiner T.J. Headache yesterday in China: a new approach to estimating the burden of headache, applied in a general-population survey in China // Cephalalgia. 2013. V.33. P.1211 1217.
- 362. Zabetian C.P., Anderson G.M., Buxbaum S.G., Elston R.C., Ichinose H., Nagatsu T., Kim K.S., Kim C.H., Malison R.T., Gelernter J., Cubells J.F. 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 Feb. V.68(2). P.515-522.
- 363. Zabetian C.P., Buxbaum S.G., Elston R.C., Köhnke M.D., Anderson G.M., Gelernter J., Cubells J.F. The structure of linkage disequilibrium at the DBH locus strongly influences the magnitude of association between diallelic markers and plasma dopamine beta-hydroxylase activity // Am J Hum Genet. 2003 Jun. V.72(6). P.1389-1400.
- 364. Zhang H, Zhu S, Zhu Y, Chen J, Zhang G, Chang H. An association study between SNAP-25 gene and attention-deficit hyperactivity disorder // Eur J Paediatr Neurol. 2011. V.15. №1. P.48-52.
- 365. Zhang K., Yang C., Xu Y., Sun N., Yang H., Liu J., Xu Q., Shen Y. Genetic association of the interaction between the BDNF and GSK3B genes and major depressive disorder in a Chinese population // J Neural Transm. 2010. V.117(3). P.393-401.
- 366. Zhang X., Wang J., Zhou Q., Xu Y., Pu S., Wu J., Xue Y., Tian Y., Lu J., Jiang W., Du D. Brain-derived neurotrophic factor-activated astrocytes produce mechanical allodynia inneuropathic pain // Neuroscience. 2011. V.199. P.452-460.
- 367. Zheng C, Fu Q, Shen Y, Xu Q. Investigation of allelic heterogeneity of the CCK-A receptor gene in paranoid schizophrenia // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2012 Sep. V.159B. P.741-747.
- 368. Zhou L., Zhu D.Y. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications // Nitric Oxide. 2009. V.20. P.223–230.
- 369. Zicari A., Giacovazzo M., Martelletti P. Nitric oxide: emerging implications for headache mechanics // J Headache Pain. 2001. V.2. P.67–72.
- 370. Ziegler D.K., Hur Y.M., Bouchard T.J. Jr., Hassanein R.S., Barter R. Migraine in twins raised together and apart // Headache. 1998. V.38. P.417–422.

приложения

Приложение 1

Индивидуальная карта пациента с головной болью №_____

ФИО			Возраст			
Пол М/Ж	Профессия					
Ds						
Н						
Возраст дебюта						
Наследственный	й анамнез					
Длительность за	оболевания	1				
Частота пристуг	ов в месяц за последни	е полгода				
130Интенсивнос	сть боли (баллы ВАШ)					
Локализация боли	половина головы (ча затылочная область, во	ще справа/слева), теме ся голова	нно-височная область,			
Через какой промежут	ок времени боль дости	нгает своего максимума				
(если не купировать пр	иступ)?					
Сопутствующие	тошнота, рвота	, фотофобия, фонофобия,	, осмофобия, другие			
симптомы						
Aypa						
Симптомы прод	ромального периода					
Симптомы пост	приступного периода					
Провоцирующи	е факторы					
Перенесенные	и сопутствующие					
заболевания						
Средства, ис	спользующиеся для					
профилактики приступ-	ОВ					
Средства, ис	спользующиеся для					
купирования приступа						
Соматический с	татус					
Неврологически						
Данные нейровизуа (КТ, МРТ)	ализации					

Дата заполнения_____

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА НА УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ.

Название исследования: Изучение генетических основ патогенеза первичных головных болей и панических атак.

Уважаемый пациент!

Вы пригашаетесь 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. 248-69-44.

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 па	ациента	
	Подпись пациента	Дата	
	Пациенту выдано инфор	омированное согласие,	которое он прочитал в присутствии
исслед	ователя. На все возникшие	е вопросы были даны от	веты. Пациент подписал 2 экземпляра
информ	мированного согласия на у	участие в исследовании	. Один экземпляр выдан пациенту на
руки.			
	Фамилия, имя, отчество и	сследователя	
	Подпись исследователя	Дата	

Приложение 3

Гены, связанные с мигренью

Название гена	Возможные причины связи с	Маркёры	Метод детекции	Параметры	Комментарии	MedLine
	мигренью			выборки		Reference
ACE (angiotensin I	экспрессируется в	rs1799752	ПЦР,	MO=1,951,	Повышенный риск развития ССЗ (сердечно-	19221299 - OA
converting enzyme)	эндотелиальных клетках	(I/D)	электрофорез	MA=1,275,	сосудистые заболевания) среди пациентов с	
	сосудов; регулирует кровяное			nC=20,423.	MA, имеющих генотип DD / DI.	
	давление, путем			США		
	опосредования мощных		ПЦР,	nP=502 с мигренью,	Генотип II влияет на клиническую	24444405 - OA
	вазоконстрикторов и		электрофорез	nC=323. Италия	особенность заболевания - снижение	
	дилататоров.				использования профилактических средств у	
					пациентов с МА и хронической мигренью.	
			ПЦР,	nP=240 с мигренью,	генотип DD протективный у мужчин.	16252613 - OA
			электрофорез	nC=200. Тайвань		
			ПЦР,	nP=53 с мигренью,	генотип D / D выше у пациентов с MA	23278516 - OA
			электрофорез	nC=22. Турция		
			ПЦР, электрофо-	nP=302 с мигренью,	Частота генотипа DD выше у MO (р <0,05).	10765051 - OA
			рез, высокоэф-	nC=201. Италия	Частота мигрени (в среднем атак в неделю)	
			фективная		была выше у пациентов с DD, чем у	
			жидкостная		пациентов с ID (p <0,05). Активность АСЕ в	
			хроматография	D (100	плазме увеличена у пациентов с DD.	10022121
			мета-анализ	nP=6,120 c	II - протективный генотип.	19925624 – OA
				мигренью		
				(MA=1,761;		
				MO=2,853),		
			ПП	nC=22,310.	A D D D (0.01)	15644070 04
			ПЦР,	nP=254 (54 MA, 122	Аллель D и генотип D/D (p<0.01) чаще	15644278 - OA,
			электрофорез	MO, 78 ΓБH),	встречаются у пациентов с МА.	22962564 – R
			ПЦР-	nC=248. Япония	Da	22102459 04
			1	nP=91 (MA=24, MO=67), nC=119.	Распределение генотипов I/D отличалось в	22193458 – OA
			электрофорез, ПЦР-ПДРФ	МО=67), пС=119. Япония	группе мигреньщиков ($P = 0.082$) и с MA ($P = 0.025$) по сравнению с контролем.	
		Взаимо-	ПЦР, обратная	nP=103 с мигренью	Полиморфизм <i>МТНFR</i> и <i>ACE</i> связан с	20518725 – OA
		действие с	гибридизация	(MO=81, MA=9,	* *	20318723 – OA
		деиствие с MTHFR	тиоридизация	MAO=13), nC=336	мигренью	
		WIIII		(сердечно-		
				сосудистые		
				заболевания).		
				Заоолевания). Италия		
				riiwin		

		rs1799752 (I/D), взаимо- действие с <i>MTHFR</i> (rs1801133), vWF		MA=61, MO=64. CIIIA	Пациенты с генотипом DD (ACE) имели высокий уровень активности vWF (152%), по сравнению с генотипами ID и II. Уровень был выше (179%) при комбинированном генотипе ACE DD и MTHFR TT. ACE DD был ассоциирован с высокой частотой головных болей.	19298544 - OA
		rs4646994 (289BP ALU), взаимо- действие с <i>MTHFR</i> (rs1801133)	ПЦР, электрофорез, ПЦР-ПДРФ.	nP=150 пациентов с мигренью, nC=220 пациентов с немигренозной головной болью (контроль заболевания), nC=150 с нормальным артериальным давлением. Индия	Генотип <i>ACE</i> DD ассоциация с MA, но незначительно у женщин с MA по сравнению с контролем. DD * CT (<i>MTHFR</i> , rs1801133) позитивная ассоциация у пациентов с общей MA, у женщин с MA, по сравнению со здоровыми.	19081115 - OA
			ПЦР, электрофорез	nP=270 с мигренью (MA=63%, MO=37%), nC=270. Австралия	Генотип DD/ID (гs4646994) чаще встречается в группе с мигренью, по сравнению с контролем ($P=0.048$). Комбинация генотипов TT (<i>МТНFR</i> , rs1801133) и ID/DD (<i>ACE</i>) увеличивает риск мигрени ($P=0.018$), особенно MA ($P=0.002$).	15893594 - OA 22962564 - R 22375693 - R 16403664 - R
		rs4646994 (289ВР ALU), взаимо- действие с <i>MMP-3</i> (- 1171 5A>6A)	ПЦР, электрофорез	nP=180 с мигренью (MO-109, MA-59, базилярного типа-10, осложненая-2), nC=210. Турция	Взаимодействие <i>ACE</i> (287 bp ID) и <i>MMP-3</i> (-1171 5A→6A) ассоциировано с мигренью. Совместные генотипы DD/5A5A и ID/5A5A повышают риск мигрени. Протекторные генотипы II и/или 6A6A.	17381556 - OA
ACHE (acetylcholinesterase (Yt blood group))	вовлечен в модуляцию восприятия боли	Белок		Италия	Ингибиторы холинэстеразы, такие как донепезил, могут быть использованы для лечения мигрени.	21585331 - OA
ADCYAP1R1 (adenylate cyclase activating	участвует в активации тригеминоваскулярной системы	Белок		Дания	РАС1-рецептор и его антогонисты могут быть терапевтической мишенью для мигрени.	24508136 - OA, 21130807 – R

polypeptide 1 (pituitary) receptor type I)						
ADH1B (alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide)	играет роль в метаболизме дофамина	rs1229984 (Arg48His)	АС-ПЦР, ПЦР- ПДРФ	nP=197 с мигренью (MA=98, MO=99), nC=255. Испания	Частота генотипа Arg/His и аллеля His значительно ниже у пациентов, чем у контроля. Частота аллеля His значительно выше среди больных, у которых триггером мигрени является алкоголь.	19486361 - OA
ADIPOQ (adiponectin, C1Q and collagen domain	регулирует энергетический гомеостаз и оказывает антивоспалительный эффект	Белок		CIIIA CIIIA	Белок может быть связан с мигренью Повышение уровня белка связано с мигренью	17448181 – R 18474846 – OA
containing) ADM (adrenomedullin)	нейрогенное воспаление	Белок		Канада	ADM и CGRP влияют на сосуды головного мозга, с чем может быть связана мигренозная головная боль	10566974 - OA
ADORA1 (adenosine A1 receptor)	связан с тригеминовас- кулярной ноцоцепцией	Белок			активация ADORA1 приводит к нейрональному ингибированию без сопутствующей вазоконстрикции, благодаря этому могут быть новыми мишенями для лекарств от мигрени и кластерной головной боли	12023327 – R
					Этот рецептор восприимчив к кофеину, и через него можно изменять проявление многих неврологических расстройств, включая мигрень	20164566 - R, 24335194 - R, 21907261 - R
ADRB2 (adrenoceptor beta 2)	связан с кальциевыми каналами	Белок		Литва	Лекарства, блокирующие этот рецептор, применяются для лечения мигрени.	17768375 - R
ADCYAP1 (adenylate cyclase activating polypeptide 1 (pituitary))	участвует в активации тригеминоваскулярной системы, сильный вазодилататор	Белок	RIA	nP=87 с мигренью, nC=40. Венгрия	Концентрация в плазме значительно ниже у пациентов с мигренью в межприступном периоде по сравнению с контролем (P<0.011), но увеличивается во время приступов мигрени по сравнению с периодом без приступов (P<0.001). PACAP-38 участвует в развитии приступов.	23598374 - OA, 24210136 - R
				nP=12, nC=12. Дания	Инфузия 10 pmol/kg/min PACAP38 вызывает приступы мигрени.	19052139 - OA, 21348830 - R, 23375386 - OA
				Дания	Молекулы РАСАР38 высвобождаются из	21122466 - OA

ANKKI (ankyrin repeat and kinase domain containing 1)	вовлечен в сигнальную трансдукцию	rs1800497. Взаимо- действие с rs7239728 (<i>DBH</i>)		2 выборки: nP=208 с мигренью и nP=127. nC=200.	парасимпатических волокон и активируют сенсорные нервные волокна во время приступов мигрени. гs1800497 приводит к снижению агрегации белка ANKK1. Взаимодействие с гs7239728 (<i>DBH</i>) - повышает риск мигрени.	22875483 - OA 23695049 - R
APEXI (APEX nuclease (multifunctional DNA repair enzyme)	участвует в ДНК репарации	rs3136820 (Asp148Glu)	ПЦР-ПДРФ	nP=135 (MO=88, MA=47), nC=101. Турция	Частота генотипов значительно отличалась в группе пациентов с мигернью, по сравнению с контрольной группой (р = 0.048). Генотип Т+ увеличивает риск развития мигрени (р = 0,026)	24892639-OA
APOE (apolipoprotein E)	Экспрессия молекул, вовлеченных в патогенез головной боли, т.е. оксида азота и интерлейкина, находится под влиянием аполипопротеина Е (АроЕ) и ген специфична.	E2-E4 HhaI полимор- физм	ПЦР-ПДРФ	nP=241 с мигренью (MA=18, MO=135, смешанные головные боли (мигрень, связанная с ГБН)=88), nC=587. Италия	E2-E4 генотип значительно увеличен только у больных со смешанными головными болями.	11755252 - OA 22962564 - R
			аллель- специфическая ПЦР	nP=50 с мигренью nP=50 с ГБН, nC=50. Индия	 €2 увеличивает риск мигрени по сравнению с контрольной группой (Р <0,001) и ГБН (р = 0,01). €4 - протективный. 	19184578- OA
			ПЦР-ПДРФ	nP=217 с мигренью, nP= 179 ГБН. nC=217. Индия	Генотипы E3E4 и E2E3 ассоциированы с общей мигренью и MA.	21453125 - OA
AQP4 (aquaporin 4)	участвует в процессе трансдукции болевого сигнала мигрени	Белок		Япония	AQP1 ко-экспрессируется с рецепторами капсаицина (TRPV1), вещества Р и рецепторами 5-HT1B в нервных клетках и афферентных нервных волокнах малого диаметра ганглия тройничного нерва и их соединяющих структур и может быть вовлечен в патофизиологию мигрени.	18052958 - Letter
				Румыния Китай	AQP1 может быть потенциальной терапевтической мишенью для мигрени.	22504060 - R 18052958 - R 22293138 - R 20969805 - R
				miian	Предположительно модулирует РКД	20303003 - K

ASTN2 (astrotactin 2)	играет роль в глиально- управляемой миграции, изменение в архитектуре областях коры мозга	rs6478241	GWAS, мета- анализ	1) nP= 2,326 c MO, nC=4,580. Германия и Голландия. 2) nP= 2,508 c MO, nC=2,652. Европа	Ассоциация с MO (P < 0,05).	22683712 - OA
ATP1A2 (ATPase, Na+/K+ transporting, alpha 2 polypeptide)	участвуют в модуляции ионных потоков через нейронные и глиальные клеточные мембраны	SNV			Демонстрация того, что мутации FHM2 и FHM1 разделяют способность облегчать индукцию и распространение распространяющейся корковой депрессии на мышиных моделях дополнительно подтверждает роль РКД в качестве ключевой мишени для мигрени.	21731499 - OA
					Недавним прорывом в генетике мигрени является открытие миссенс мутаций в гене <i>ATP1A2</i> на хромосоме 1q23, который кодирует 2 изоформы Na, K-ATФазы. Это открытие еще раз подтверждает, что FHM обусловлено нарушением нормального катионного транспорта. Segall et al. полагают, что снижение K+ аффиности является основой для уменьшения темпа удаления внеклеточного K+, что приводит к задержке фазы восстановления передачи нервного импульса в центральную нервную систему и тем самым к клинической картине мигрени с аурой.	15308625 - OA
				Нидерланды	ATP1A2 мутации могут привести к низким порогам РКД и, таким образом, к мигрени.	14636773 - Congresses
BDNF (brain-derived neurotrophic factor)	Белок BDNF взаимодействует с CALCA. Участвует в генерации и модуляции боли.	rs2049046, взаимо- действие с <i>CGRP</i> (rs1553005)	реал-тайм ПЦР	nP=188 с мигренью (MA=77, MO=111), nC=287. Португалия	Совместное наличие генотипов AT (<i>BDNF</i>) и GC (<i>CGRP</i>) увеличивает риск развития мигрени.	20959432 – OA
		rs2049046	ПЦР-ПДРФ	nP=855 (MO=210, MA=645), nC=857. Австралия	Увеличение частоты генотипа ТТ и аллеля Т у пациентов с мигренью (р =0,013), в частности с МА (р =0,015) по сравнению с контролем.	24708359-OA

		Белок	ИФА	nP=117 (59 мигрень, 52 кластерная головная боль, 6 головная боль напряжения), nC=22 Австрия	Увеличение уровеня белка BDNF в сыворотке у пациентов с мигренью во приступов по сравнению с головной болью со свободными интервалами ($P < 0.01$), пациентами с головная болью напряжения ($P < 0.05$), и здоровых людей ($P < 0.001$).	22584531 – OA
			ИФА	nP 9. Бразилия	Значительное повышение уровня белка во время мигренозных атак	20556464 - OA
CACNAIA (calcium channel, voltage- dependent, P/Q type, alpha 1A subunit)	участвуют в модуляции ионных потоков через нейронные и глиальные клеточные мембраны	SNV	PCR-RFLP	nP=117 (MO - 32, MA - 57, FHM - 7, SHM - 11 мигрень базилярного типа - 10), nC=107. Бельгия и Италия.	Совместное наследование E918D и E993V часто встречается в группе с мигренью (21%), чем у здоровых людей (11%).	19429006 - OA
					Мутация G583A найдена в семье с мигренью и атаксией.	10851168 - R
				28 семейств, среди которых МА=23, МО=93, здоровых=72. Германия	маркер D19S394 - ассоциация с мигренью	8530012 - OA
			секвенирование	nP= 74 с мигренью. Иран	Найдена мутация Thr698Thr (nt2369) у 9 пациентов с семейной мигренью из 30. Не найдено ассоциации с типом мигрени, тяжестью, частотой, продолжительностью и качеством жизни.	23961276 - OA, 23961289 - OA
CACNB2 (calcium channel, voltage- dependent, beta 2 subunit)	вовлечен в ионный гомеостаз, играет важную роль в нейронной возбудимости	rs7076100, взаимо- действие с <i>KCNB2</i> (rs1431656)		1) nP=841 MA, nC=884. Финляндия. 2) nP=2835 с мигренью, nC=2740. Нидерланды, Германия, Австралия.	Взаимодействие rs1431656 (<i>KCNB2</i>) и rs7076100 (<i>CACNB2</i>) повышает риск развития мигрени.	18676988 - OA, 22216252 – OA
CACNB4 (calcium channel, voltage-		D29D	секвенирование	nP=14, nC=46. CIIIA	Молчащая замена D29D найдена у 2x пациентов и не была найдена ни в 1	16866717 - OA

dependent, beta 4 subunit)					контрольном образце	
CALCA (=CGRP) (calcitonin-related polypeptide alpha = calcitonin gene-	оказывает сосудорасширяющее действие, отвечает за нейрогенное воспаление и вазодилатацию черепных	Белок	radioimmunoassa y (RIA) method	nP=15 женщин с MA , nC=8. Венгрия	Концентрация CGRP в плазме значительно увеличена (Р <0,01) во время приступа мигрени. Ассоциация с интенсивностью головной боли (Р <0,001).	14659530 - OA
related peptide)	сосудов в патофизиологии мигрени. Ассоциируется с				антагонисты CGRP применяются для лечения мигрени олцегепант и телцагепант.	21645567 - OA, 19330286 – R
	активацией тригеминоваску- лярной системы		ИФА	nP=66 с мигренью, nC=55 (33 немигренозная головная боль, 22 без головной боли), возраст 4-18 лет. Тайвань	Высокий уровень CGRP в плазме у пациентов с мигренью, по сравнению с другими выборками (P <0,05).	19236383 - OA
			RIA	nP= 75 с мигренью (MA=30, MO=45), nC= 30. Италия.	Увеличение уровня CGRP в плазме найдено у пациентов с MA ($p < 0.03$) и MO ($p < 0.05$) во время приступов.	8536297 - OA
			метод Бредфорда, радиоиммуно- анализ	1) контроль (n=5), 2) пациенты с аллергическим риносинуситом (n=5), 3) пациенты, страдающие мигренью с синусовыми симптомами (n=5).	Базовый уровень CGRP в слюне был значительно повышен между атаками в группах с аллергическим риносинуситом и мигренью по сравнению с контрольной.	16412148 - OA
			ИФА	nP=33 с хронической мигренью, nC=36. Корея	Повышенный уровень CGRP в плазме и слюне ассоциирован с интенсивностью боли $(P < 0,05)$.	20659258 - OA
		rs1553005, взаимо- действие с <i>BDNF</i> (rs2049046)	реал-тайм ПЦР	nP=188 с мигренью (MA=77, MO=111), nC=287. Португалия	Совместное наличие генотипов АТ (rs2049046, <i>BDNF</i>) и GC (rs1553005, <i>CGRP</i>) увеличивает риск развития мигрени.	20959432 – OA
CAT (catalase)	участвует в окислительном стрессе	Белок		nP=47, nC=35. Турция	Активность каталазы (P = 0.001) была значительно ниже у пациентов с мигренью.	20682198 – OA

CCKAR (cholecystokinin A receptor)	регулирует высвобождение бета-эндорфина и дофамина.	984T/C			Ассоциация С-аллеля с мигренью.	info:doi/10.1016/j .jns.2013.07.1707 #body:9
CNR1 (cannabinoid receptor 1 (brain))	оказывает ингибирующее действие на тригеминоваскулярную активацию	SNV		nP=195 с мигренью, nC=684. США	Гаплотипы 10 SNVs ассоциированы с мигренью (p=0.008).	19539700 - OA
COMT (catechol-O-methyltransferase)	инактивирует катехоламины и лекарства, содержащие катехоламины	rs4680 (Val158Met)		2 выборки с мигренью: 1) 75 пациентов с МО, принимали фроватриптан. 2) 123 пациентов, принимали другие триптаны. Италия	rs4680 - оказывает влияние на клинический ответ на лекарства. Меt/Меt - увеличивает риск слабого реагирования на триптаны.	23773341 - OA
			ПЦР-ПДРФ	nP= 62 с мигренью (MA=33, MO=29), nC=64. Турция	Генотип L/H (Met/Val) и L /L (Met/Met) чаще встречается у мигреньщиков (р = 0,013). L /L (Met/Met) генотип чаще встречался у пациентов с семейной историей мигрени (P = 0,003).	11597779 - OA
			ПЦР-ПДРФ	nP= 97 с MO, nC=94. Корея	Аллель L ассоциирован с интенсивностью головной боли (P = 0,001) и частотой сопровождающих тошнотой/рвотой (p = 0,026).	19513339 - OA 21095465 - R 21695287 - R
CRP (C-reactive protein, pentraxin-related)	индикатор активного системного воспаления и маркер окислительного стресса	Белок			The Women Health's Study показало, что мигрень была слабо ассоциирована с повышенным общим холестерином и повышенным уровенем С-реактивного белка.	22644170 - R
CSNK1D (casein kinase 1, delta)	связь с РКД	T44A, H46R		США	Обнаружены 2 семьи с мигренью и ранним наступлением фазы сна, несущие миссенс мутации Т44А и Н46R. В результате мутаций наблюдается снижение активности фермента.	23636092 - OA
CYP1A2 (cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2)	метаболизирует триптаны	rs762551		nP=104, Италия	Ассоциация с хронической мигренью.	20213484 - OA

CYP19A1 (cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1)	катализирует заключительный шаг биосинтеза эстрогенов	rs10046, rs4646, взаимо- действие с <i>ESR1</i> (rs2234693, rs9340799)	ПЦР-ПДРФ	2 группы пациентов с мигренью: 1) nP=207; 2) nP=127. nC=200. Индия	гѕ10046 - аллель Т и генотип ТТ ассоциированы с мигренью; гѕ4646 - протективное действие аллеля Т у пациентов с МА. Комбинация гетерозиготных вариантов ESR1 (гѕ2234693 и гѕ9340799)-СҮР19А1 (гѕ10046) ассоциирована с мигренью, в то время как СҮР19А1 (гѕ4646)- ESR1 (гѕ9340799)- оказывают протектиный эффект.	22511967 - OA
		Взаимо- действие с <i>ESR2</i> (rs1271572)	ПЦР-ПДРФ	2 группы пациентов с мигренью: 1) nP=207; 2) nP=127. nC=200. Индия	СУР19А1 rs10046- ESR2 rs1271572 взаимодействие увеличивает риск чувствительности к мигрени.	22511967 - OA
DBH (dopamine beta-hydroxylase (dopamine beta-	дофамин играет важную роль в патофизиологии мигрени и антимигренозные препараты	(AC)n	ПЦР, электрофорез	nP=177 с мигренью (MA=98, MO=79), nC=182. Австралия	Распределение аллелей (AC)n ассоциировано с мигренью (P = 0,019).	11085595 - OA
monooxygenase))	оказывают влияние на систему дофамина. Дофаминовая гипотеза опирается на наблюдаемых	19-bp insdel	ПЦР-ПДРФ, ПЦР, электрофорез	nP=275 с мигренью, nC=275. Австралия	ассоциация с мигренью (P = 0,011), в частности с МА (P = 0,003). У мужчин с генотипом DD риск развития мигрени в 3 раза выше, чем у женщин.	17095019 - OA
	признаках центральной DA гиперчувствительности у пациентов с мигренью и		ПЦР- электрофорез	nP=301 (MO=202 , MA=99), nC=202. Индия	19 bp indel — значительная ассоциация с мигренью ($P = 0.027$), особенно у женщин ($P = 0.016$).	21668745 – OA
	известной мощностью DA рецепторов регулировать ноцицепцию, сосудистый	rs2097629	биочипы	nP= 270+380 (MA), nC= 272+378. Германия	ассоциация с МА (Р = 0.0116).	19152006 - OA
	тонус и вегетативные ответы.	гs7239728, взаимо- действие с <i>ANKK1</i> (rs1800497)		2 выборки: nP=208 с мигренью и nP=127. nC=200.	гs7239728 — значительная ассоциация с мигренью, взаимодействие гs7239728 с rs1800497 (ANKKI) - повышает риск мигрени.	22875483 - OA 23695049 - R
		rs 1611115 (-1021C→T	ПЦР-ПДРФ	1) nP=200 с мигренью (115 MA, 85 MO), nC=200. 2) nP=300, nC=300. Австралия	значительная ассоциация с мигренью.	19219470 - OA
DRD2		rs7131056	биочипы	nP=270+380 (MA),	ассоциация с МА (Р = 0.0058).	19152006 - OA

(dopamine receptor					nC= 272+378.		
D2)			NcoI полимор- физм		Германия nP=129 (MA=52, MO=77), nC=121. CIIIA	Частота аллеля C повышена у пациентов с MA (p < 0.005) по сравнению с контролем.	9222191 - OA
			rs6275		2 выборки: nP=208 с мигренью и nP=127. nC=200.	rs6275- протективное действие.	22875483 - OA 23695049 - R
DRD3 (dopamine receptor D3)			rs6280 (312G>A)	ПЦР-ПДРФ	nP=197 с мигренью, nC=282 Испания	Частота генотипа Gly9Gly9 был значительна выше у пациентов с MA, по сравнению с MO.	20236178 - OA
			Белок		nP= 25 (MA=5, MO=20), nC=20. Италия	Повышено количество DRD3 (P=0.0006) в лимфоцитах периферической крови у больных	10817442 - OA
DRD4 (dopamine receptor D4)			exon 3 VNTR	ПЦР, электрофорез	190 семей с мигренью (MO=145, MA=45). Великобритания	Семь повторов аллеля является защитным фактором мигрени без ауры.	17474108 - OA
			48-base-pair tandem repeat in	ПЦР-ПДРФ, ПЦР, электрофорез	nP=194 с мигренью (MA=93, MO=101), nC=117. Италия	Распределение аллелей в группе МО значительно отличался от групп МА (p=0.002) и контролей (p=0.053).	12624717 - OA
			exon III		nP=101 c MO, nC= 117. Италия	Значительная ассоциация с МО.	16930369 - OA
			Белок		nP= 25 (MA=5, MO=20), nC=20. Италия	Повышено количество DRD4 (P=0.002) в лимфоцитах периферической крови у больных	10817442 - OA
EDN1 (endothelin 1)	мощный медиатор	вазоактивный	Белок	RIA	nP=17 (MA), nC=28. Япония	Уровень белка в плазме крови у больных значительно ниже, чем в контроле (р < 0.002).	8720338 - OA
			RIA	nP=7 с MO. Италия	Концентрация в плазме снижается во время приступов мигрени и возвращается к норме после облегчения боли.	8682672 - OA	
			rs2070699 и rs1626492		Женщины. nP=312 с мигренью (MA=243, MO=69), nC=407. США	rs2070699 и $rs1626492$ - ассоциированы с MA (p = 0.03, p = 0.02).	19661472 - OA

EDNRA(endothelin receptor type A)	мощный вазоконстриктор	полимор- физм -231 G> A	мета-анализ	nP=440 с мигренью, nP= 222 с головными болями напряжения (ГБН). nC=1323.	Ассоциация генотипа АА с мигренью.	23058564 - OA
			ПЦР-ПДРФ	nP=217 с мигренью, nP= 179 ГБН. nC=217. Индия	Генотип AA и аллель A ассоциированы с общей мигренью и MO.	21453125 - OA
EDNRB (endothelin receptor type B)	регулирование сосудистого тонуса и мозгового кровообращения	rs9544636		Женщины. nP=312 с мигренью (MA=243, MO=69), nC=407. США	Ассоциирован с мигренью (р = 0.02).	19661472 - OA
ENO2 (enolase 2 (gamma, neuronal)) NSE	играет важную роль в гликолизе	Белок		nP=21 с мигренью, nC=21. Германия	Уровень NSE в сыворотке во время и после приступа мигрени был снижен.	18783450 - OA
ESR1 (estrogen receptor 1)	экспрессируется в тригеминальных нейронах. Связан с гормональной системой	rs2234693	ПЦР, электрофорез, ПЦР-ПДРФ.	nP=217 с мигренью (MA=84, MO=133), nP= 179 ГБН. nC=217. Индия	ассоциация генотипа ТТ ($P = 0,0003$) и аллеля Т ($p = 0,0001$) с мигренью, особенно у женщин ($P = 0.002$) и пациентов с MA($P = 0.002$, $P = 0.001$).	19673915 - OA, 24403849 - R
		rs6557170, rs2347867, rs6557171, rs4870062, rs1801132		nP=898 MA, nC=900. Финляндия	Ассоциация 5 SNVs гена <i>ESR1</i> (rs6557170, rs2347867, rs6557171, rs4870062 и rs1801132) с MA (P=0.007-0.034).	17116097-OA
		rs2234693, rs9340799. Взаимо- действие с <i>CYP19A1</i> (rs10046, rs4646)	ПЦР-ПДРФ	2 группы пациентов с мигренью: 1) пР=207; 2) пР=127. пС=200. Индия	rs2234693 - ассоциация с МА. Комбинация гетерозиготных вариантов <i>ESR1</i> (rs2234693 и rs9340799)-СYP19A1 (rs10046) ассоциирована с мигренью, в то время как <i>CYP19A1</i> (rs4646)- <i>ESR1</i> (rs9340799)- оказывают протектиный эффект.	22511967 - OA
		взаимо- действие с ESR2, FSHR		nP=356 (MA=198, MO=158), nC=374. Испания	ESR2-ESR1-FSHR взаимодействие, ассоциировано с MA	19093296 – OA
		G594A		1) nP=224, nC=224. 2) nP=260, nC=260. Австралия	ассоциирован с чувствительностью к мигрени	15133719 - OA

ESR2 (estrogen receptor 2)		G325C Взаимо- действие с <i>ESR1, FSHR</i>	ПЦР- электрофорез, ПЦР-ПДРФ	nP=91 (MA=24, MO=67), nC=119. Япония Испания nP=356 (MA=198, MO=158), nC=374. Испания	Распределение генотипов G594A (P = 0.001) отличалось в группе мигреньщиков и контролей. Распределение генотипов G594A (P = 0.001) отличалось в группе с МО и контролей. У женщин повышает риск мигрени в 3 раза ESR2-ESR1-FSHR взаимодействие, ассоциировано с МА	22193458 – OA 16361951 – OA 19093296 – OA
		rs1271572, взаимо- действие с <i>CYP19A1</i> (rs10046)	ПЦР-ПДРФ	2 группы пациентов с мигренью: 1) nP=207; 2) nP=127. nC=200. Индия	CYP19A1 rs10046- ESR2 rs1271572 взаимодействие увеличивает риск чувствительности к мигрени.	22511967 - OA
F2 (coagulation factor II (thrombin))	во время приступов мигрени увеличивается активация тромбоцитов и	rs1799963		nP=294 с мигренью (MA=71, MO=223). nC=1162. Франция	ассоциация с MA (p=0.04).	24530211 - OA
F5 (coagulation factor V (proaccelerin, labile	свертываемость плазмы.	SNV		nP= 35 детей с мигренью, nC=50. Италия	увеличивает риск мигрени.	22664050 - OA
factor))		rs6025		nP=294 с мигренью (MA=71, MO=223). nC=1162. Франция	ассоциация с MA (p=0.04).	24530211 - OA
FGA (fibrinogen alpha chain)		Белок		nP=59. nC=30. Турция	Пациенты с мигренью имели более высокие уровни галектина-3, фибриногена и D-димера по сравнению с контролем (р <0,05).	24057117 - OA
FOS (FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog)	с-fos экспрессируется в нескольких нейронных классах приводящей к деполяризации, вызванной вступления кальция в клетку. с-fos часто используется в качестве маркера нейронной активности, которая наступает после электрической стимуляции.	Белок			Экспрессия с-fos кажется, является медиатором мигрени.	2013767218
FSHR (follicle	связан с гормональной	Белок		1436 женщин.	Сниженный уровень эстрогена (<50 pg/mL)	12752752 - OA

stimulating hormone receptor)	системой	Взаимо- действие с <i>ESR2, ESR1</i>		пР=356 (MA=198, MO=158), nC=374. Испания	и высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (>30 mIU/mL) ассоциировано с низкой распространенностью мигрени, даже в пременопаузе и ранней постменопаузе. ESR2-ESR1-FSHR взаимодействие, ассоциировано с MA	19093296 – OA
GABBR2 (gamma- aminobutyric acid (GABA) B receptor, 2)	ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в головном мозге. Нарушения в этой системе могут быть причиной повышенной возбудимости.	Белок	Q-PCR	nP=28 с мигренью, nC=22. Австралия.	Экспрессия GABBR2 (Р =0.017) значительно ниже у мигреньщиков по сравнению с контролем. Экспрессия GABBR2 значительно ниже у мужчин с мигренью, по сравнению с контролем (Р=0.043).	21971078 - OA
GABRB3 (gamma- aminobutyric acid (GABA) A receptor, beta 3)		Белок	Q-PCR	nP=28 с мигренью, nC=22. Австралия.	Экспрессия GABRB3 значительно ниже у мужчин с мигренью, по сравнению с контролем (P=0.043).	21971078 - OA
GABRA3 (gamma- aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 3)		rs3902802, rs2131190		nP=188 с мигренью (MA=77, MO=111), nC=286. Португалия.	Генотипы СТ (rs3902802) и GA (rs2131190) гена <i>GABRA3</i> (p = 0,006, p = 0,013) - протективные.	24040174 - OA
		Белок	Q-PCR	nP=28 с мигренью, nC=22. Австралия.	Экспрессия GABRA3 (P=0.018) значительно ниже у мигреньщиков по сравнению с контролем. Экспрессия GABRA3 значительно ниже у женщин с мигренью, по сравнению с контролем (P=0.015).	21971078 - OA
GABRQ (gamma- aminobutyric acid (GABA) A receptor, theta)		rs3810651		nP=188 с мигренью (MA=77, MO=111), nC=286. Португалия.	Генотип АТ ассоциирован с повышенным риском для мигрени (p = 0,002).	24040174 - OA
gap junction				США	Вероятно, что нейронно-глиальная связь через щелевые контакты и паракринновую передачу сигналов участвует в развитии периферической сенсибилизации в ганглии тройничного нерва и, таким образом, может играть важную роль в инициации мигрени.	17635592 - OA

GDNF (glial cell derived neurotrophic factor)	участвует в процессах воспаления и боли	Белок		nP=31 с головными болями (хроническая мигрень=16), nC=20. Италия	Пациенты с СМ имели более низкие уровни GDNF по сравнению с контролем (р <0,001).	16556241 - OA, 20129677 - OA
glutathione peroxidase	участвует в окислительном стрессе	Белок		nP=47, nC=35. Турция	Активность глутатион пероксидазы (P = 0.009) была значительно ниже у пациентов с мигренью.	20682198 – OA
GRIA1 (glutamate receptor, ionotropic, AMPA 1)	вовлечен в возбудимость, необходимой для РКД и в активацию тригеминоваскулярной системы	rs2195450, rs548294	ПЦР-ПДРФ	nP = 244 с мигренью (MA/MO 135/109). nC=260. Италия	rs2195450 ассоциирован с MA (P = 0,00002). rs548294 ассоциация с MO (P =0,0003).	20579352- OA
GRIA3 (glutamate receptor, ionotropic,		rs3761555	ПЦР-ПДРФ	nP=472 с мигренью, nC=472. Австралия.	ассоциация с МО (Р=0.008).	23772601 - OA
AMPA 3)			ПЦР-ПДРФ	nP=244 с мигренью (MA=135, MO=109), nC=260. Италия.	ассоциирован с МА (Р = 0.0001).	20579352 - OA
GRIN2B (glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B)		Белок		Китай	NMDAR-антагонисты могут быть потенциально новой терапевтической мишенью для лечения мигрени.	19168292 - R, 23146303 - OA
GRM5 (glutamate receptor, metabotropic 5)		Белок		Великобритания	GRM5 предлагает новую потенциальную стратегию для лечения мигрени.	18022255 - R
GPT (glutamic- pyruvate transaminase (alanine aminotransferase))		Белок		Италия	GPT вызывает снижение частоты и интенсивности приступов мигрени.	17337068 - R
HCRT (hypocretin (orexin) neuropeptide precursor)	участвует в модуляции боли	Белок		Италия	Орексин может стимулировать нейроны в вентролатеральной части околоводопроводного серого вещества, ингибирующего антиноцицептивную активность в ядрах тройничного нерва, таким образом, облегчая ноцицепцию тройничного нерва и вызывая приступ мигрени.	24495865 - R

HCRTR1 (hypocretin (orexin) receptor 1)	активация кальциевых каналов	rs2271933 (1222G>A)		nP=384 с мигренью (MA=54, MO=330), nC=259. Италия	наличие аллеля A было связано с повышенным риском мигрени, в том числе MO.	21344296 - OA
HFE (hemochromatosis)	участвует в регуляции железа	H63D	ПЦР-ПДРФ	nP=256 с мигренью, nC=237. Италия	Пациенты, несущие генотип DD показали более поздний возраст начала заболевания и повышенное количество приступов мигрени.	17212677 - OA
HLA-DRB1 (major histocompatibility complex, class II, DR beta 1)	в некоторых случаях мигрени, сопутствуют некоторые заболевания, связанные с системой HLA, такие как астма и нарколепсии	SNV		nP=255 с мигренью (MA=41, MO=214), nC=325. Италия.	Частота алелля DRB1*12 значительно снижена ($p = 0.02$) у больных с мигренью, а DRB1*16 аллель значительно увеличен ($p = 0.04$) по сравнению с контрольной группой. HLA-DRB1 ** 16 аллель значительно увеличен ($p < 0.05$) в MO.	16362659 - OA, 16356649- OA
HRH3 (histamine receptor H3)	активация рецепторов гистамина Н3 блокирует высвобождение пептидов,	Белок	ИФА и флюрометричес- кий метод	nP=70 с MO, nC=45. Иран	уровень гистамина в сыворотке выше в группе мигреньщиков (P<0.0001)	17301352 - OA, 12641658 - OA
	отвечающих за головную боль.	A280V	ПЦР-ПДРФ	nP=147 с мигренью, nC=186. Мексика	Частота генотипов VV и VA выше у пациентов с мигренью, по сравнению с контрольной группой (p = 0,001). VV и VA - генотипы риска.	21376262 - OA
HTR1A (5- hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A, G protein- coupled)	участвует в 5-НТ- индуцированной вазоконстри- кции	C1019G	ПЦР-ПДРФ	nP=197 пациентов с мигренью (98 MA и 99 MO). nC=117. Германия	Генотип GG ассоциирован с избежанием физической активности во время приступа мигрени (p = 0,008).	17417740 - OA
HTRIB (5- hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B, G protein-		G861C	ПЦР-ПДРФ	nP=197 пациентов с мигренью (98 MA и 99 MO). nC=117. Германия	Генотип СС ассоциирован с интенсивностью приступов головной боли $(p < 0,05)$.	17417740 - OA
coupled)			ПЦР- электрофорез, ПЦР-ПДРФ	nP=91 (MA=24, MO=67), nC=119. Япония	Генотипическое распределение G861C (P = 0.040) отличалось в группе с MA и контролей.	22193458 – OA
		Белок		Япония	Триптаны (мощные агонисты 5-HT1B/1D рецепторов) эффективны для лечения острых эпизодов мигрени.	15500909 - R, 23352939 - OA
				Великобритания	Активация 5-НТ 1В рецепторов с помощью суматриптана вызывает сужение пораженных кровеносных сосудов,	10658626 - OA

1	ſ	I	ı		ı
				уменьшая экстравазацию белка и	
			_	последующую боль при приступе мигрени.	
HTR1D (5-	Бел	ОК	Япония	Триптаны (мощные агонисты 5-HT1B/1D	15500909 - R,
hydroxytryptamine				рецепторов) эффективны для лечения	23352939 - OA
(serotonin) receptor				острых эпизодов мигрени.	
1D, G protein-			США	Суматриптан предположительно вовлечен в	9439842 - OA
coupled)				активацию ингибирующего рецептора 5-НТ	
				1D на периваскулярных тройничных	
				волокнах, который блокирует	
				высвобождение нейропептида или	
				вазоконстрикцию.	
HTR1F (5-	Бел	ОК	Финляндия	Ласмидитан (агонист 5-НТ1F рецептора)	22459549 - OA
hydroxytryptamine				безопасен и эффективен в лечении острой	
(serotonin) receptor				мигрени.	
1F, G protein-			Япония	5-HT 1F рецепторы вовлечены в	15500909 - R
coupled)				блокирование передачи мигренозной боли.	
1				Селективные агонисты рецептора 5-HT 1F	
				(LY334370, LY344864) ингибируют	
				воспаление твердой мозговой оболочки.	
HTR2A (5-	rs207	0040 ПЦР-ПДРФ	nP=82 с мигренью	Генотип А/А встречается чаще у МА, чем у	20930387- OA
hydroxytryptamine	(A143	88G)	(MA=20, MO=62),	MO.	
(serotonin) receptor			nC=115. Япония		
2A, G protein-	T10:	2С ПЦР-ПДРФ	nP=61 с мигренью;	Может быть вовлечён в формирование ауры	11489292- OA
coupled)			nC=44. Турция	-генотип С/С преобладал у MA ($p = 0.02$), а	22034450 – R
1117				С/Т и Т/Т - у МО (p <0,01).	22001.00 10
HTR2B (5-	Бел	ОК	Франция	Показывает антагонистическая роль	9651340 - OA
hydroxytryptamine			1 pwiisiiii	рецепторов 5-НТ2А и 5-НТ2В в регуляцию	7001010 011
(serotonin) receptor				функции рецепторов 5-НТ1В/1D,	
2B, G protein-				вовлеченных в патогенез мигрени. 5-НТ2В-	
coupled)				рецептор вероятно может вызвать мигрень,	
coupled)				с помощью образования NO.	
			Греция	Рецептор 5-НТ2В может служить в качестве	11245884 - OA
			Греция	мишени для будущих антимигренозных	11213001 011
				лекарств	
HTR3A (5-	Бел	ОК	Китай	Антагонисты 5-НТЗ рецептора уменьшают	15680276-OA
hydroxytryptamine	Best	*		мигрень, связанную с рвотой.	10000270 011
(serotonin) receptor				man pens, estimate e psoton.	
3A, ionotropic)					
JA, ionotropic)			L		

HTR7 (5- hydroxytryptamine (serotonin) receptor 7, adenylate cyclase-		Белок		США	Высокая аффиность рецептора к некоторым профилактическим лекарствам мигрени подтверждает, что 5-НТ7 рецепторы могут также быть вовлечены в развитие мигрени.	17485199- OA, 9836301 - R
coupled)				Китай	Селективное ингибирование 5-HT (7) рецепторов частично снижает высвобождение СGRР вызываемого электрической стимуляцией тройничного ганглия (TGES).	20236348-OA
ICAM1 (intercellular adhesion molecule 1)	центральная роль в усилении воспалительного каскада	K469E (rs5498)	ПЦР-ПДРФ, ИФА	nP=114 (MO=80, MA=34), nC=125. Китай	Найдено повышение частоты генотипа Е/Е и алелля Е у пациентов с мигренью, в частности с МО по сравнению с контрольной группой (p<0,01). Уровень ICAM1 в сыворотке значительно повышен в группе пациентов с мигренью, чем в контрольной (p<0,01).	25145994-OA
IgE	регулирует состояние иммунной системы	Белок	ИФА и флюрометричес- кий метод	nP=70 с MO, nC=45. Иран	уровень IgE в сыворотке выше в группе мигреньщиков (P<0.0001)	17301352 - OA, 12641658 - OA
				США	У пациентов с историей мигрени, введение внутривенно иммуноглобулина может вызвать приступ мигрени, который может быть предотвращен путем пропранололом.	15246245 - R
IFNA2 (interferon, alpha 2)		Белок			Оральный рибавиририн, при введении в комбинации с рибавирин + интерферон альфа-2b, может вызвать мигренозные головные боли у 1,6% пациентов.	12763386 - Letter
IL1A (interleukin 1, alpha)	Связь цитокинов с нейрогенным воспалением в патогенезе мигрени.	Белок		nP=269. Италия	У больных с генотипом ТТ замены С889Т мигренозные атаки начинаются примерно на 10 лет раньше	22034450 – R 12047332 – OA
	Центральная роль в усилении воспалительного каскада			Дети. nP=21, nC=24 с ГБН. Польша	Уровень интерлейкина-1 альфа в плазме выше у пациентов с мигренью, в частности у МА по сравнению с контролем ($P < 0.05$).	19520268 - OA
IL1B (interleukin 1, beta)		Белок	Хемилюминес- центный анализ	nP=64 (25 мигрень с аурой и 39 мигрень без ауры), nC=34	Пациенты, страдающие мигренью имеют высокие уровни IL-1beta (p = 0.006) в сыворотке по сравнению со здоровыми субъектами.	22165670 - OA
			ELISA	nP=25, nC=18.	Циркулирующие уровни IL-1 beta (P=0.05)	15985111 – OA

				Италия	во время приступов значительно выше, чем в промежутке.	
				30 детей с мигренью (МО-14, МА-16) Краков	Уровень IL1-beta выше у детей с МО, чем с МА вне приступов (p = 0.03).	16512620 - OA
		rs1143634 (+3953 C/T)	ПЦР-ПДРФ, ПЦР, электрофорез	nP=67 с MO, nC=96. Турция	Аллель $+3953$ Т чаще встречаются у пациентов с MO, чем у контролей ($P = 0,004$).	20113413 - OA
IL4 (interleukin 4)		Белок	ИФА	nP=35 (MO=21, MA=14), nC=33 с ГБН. Польша	IL-4 был обнаружен в 17,1% пациентов с мигренью и в 28,6% пациентов с ГБН.	20508283-OA
IL6 (interleukin 6)		Белок	Хемилюминес- центный анализ	nP=64 (25 мигрень с аурой и 39 мигрень без ауры), nC=34	Пациенты, страдающие мигренью имеют высокие уровни IL-6 (p = 0.007) в сыворотке по сравнению со здоровыми субъектами.	22165670 - OA
				крысы	Было показано, что уровни внутричерепного интерлейкина-6 (IL-6) повышаются во время мигренозных приступов, предполагается, что этот цитокин может облегчить передачу болевых сигналов от мозговых оболочек, и способствуют развитию головной боли.	22273495 - OA
IL10 (interleukin 10)		Белок	ELISA	nP=25, nC=18. Италия	Циркулирующие уровни IL-10 (P=0.0003) во время приступов значительно выше, чем в промежутке.	15985111 – OA
			ИФА	nP=35 (MO=21, MA=14), nC=33 с ГБН. Польша	IL-10 был обнаружен в 2,8% пациентов с мигренью и в 6,1% пациентов с ГБН.	20508283-OA
			Хемилюминес- центный анализ	nP=64 (25 мигрень с аурой и 39 мигрень без ауры), nC=34	Пациенты, страдающие мигренью имеют низкие уровни IL-10 (р = 0.007) по сравнению со здоровыми субъектами.	22165670 - OA
IL13 (interleukin 13)		Белок	ИФА	nP=35 (MO=21, MA=14), nC=33 с ГБН. Польша	Наблюдалось повышение уровня IL-13 у пациентов с мигренью (17,1%) по сравнению с контрольной группой (15,2%)	20508283-OA
INS (insulin)	влияет на метаболизм мозга и мозговой кровоток	Белок		nP=84 с мигренью, nC=26. Италия	Уровень инсулина был выше у мигреньщиков (р <0,0001).	18052953 - OA
	-			nP=48 с мигренью, nC=72. Австрия	Гиперинсулинемия ассоциирована с мигренью	19740122 - OA

INSR (insulin receptor)		rs2860172 (=SNV84), rs2860174 (=SNV90), rs1799817 (=SNV274), rs2860183 (=SNV81), SNV265	ПЦР-ПДРФ	Северно- Американские популяции: nP=827 с мигренью, nC=765. Австралийские популяции: nP=275 с мигренью, nC=275. Великобритания	Саvestro сравнивал концентрации глюкозы и инсулина между мигреньщиками (84), пациентами, страдающими головными болями (25), и контролями без мигрени/головных болей (26) и подтвердили, что увеличение уровня глюкозы может быть связано с головной болью в целом, а повышенный уровень инсулина,кажется конкретно связан с мигренозными приступами. Значительная ассоциация 5 замен с мигренью. Минорные аллели гs2860172 (=SNV84), rs2860174 (=SNV90), rs1799817 (=SNV274), rs2860183 (=SNV81) ассоциированы с мигренью. Минорный аллель SNV265 - протективный.	22644176 - R 11735220 - OA, 19054516 - R, 12849426 - R
KCNAB3 (potassium voltagegated channel, shaker-related subfamily, beta member 3)	вовлечен в ионный гомеостаз, играет важную роль в нейронной возбудимости	SNV		nP=110, nC=250. Канада	Вероятно связан с мигренью	23030542 - OA
KCNB2 (potassium voltage-gated channel, Shab-related subfamily, member 2)		rs13276133, Взаимо- действие rs1431656 с <i>CACNB2</i> (rs7076100)		1) nP=841 MA, nC=884. Финляндия. 2) nP=2835 с мигренью, nC=2740. Нидерланды, Германия, Австралия.	rs13276133 - ассоциация с MA (P = 0,00041). Взаимодействие rs1431656 (<i>KCNB2</i>) и rs7076100 (<i>CACNB2</i>) повышает риск развития мигрени.	18676988 - OA, 22216252 – OA
KCNG4 (potassium voltage-gated channel, subfamily		SNV		nP=110, nC=250. Канада	Вероятно связан с мигренью	23030542 - OA

G, member 4)					
KCNJ8 (potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 8)	Белок		Дания	Специфичное блокирование субъединиц Kir6.1 или SUR2B K(ATP) каналов в крупных мозговых и менингеальных артериях в будущем может служить основой для антимигернозной стратегии.	18996111 - OA
KCNJ10 (potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 10)	rs1130183	ПЦР-ПДРФ	nP=243 (85% мигрень с аурой и 15% мигрень без ауры), nC=243 Австралия	ассоциация с мигренью (р = 0,02)	17727731 - OA
KCNK18 (potassium channel, subfamily K, member 18),	F139WfsX2			Мутация со сдвигом рамки считывания, F139WfsX24, ассоциирована с семейной MA.	20871611 - OA
TRESK	SNV		nP=110, nC=250. Канада	Вероятно связан с мигренью	23030542 - OA
			США	Мутация TRESK увеличивает возбудимость тройничного ноцицептивного пути, и как следствие приводит к более высокой восприимчивости мигрени.	23904616 - OA
	мутация со сдвигом рамки считывания TRESK		США	Результаты исследования подтверждают потенциальную связь мутации со сдвигом рамки считывания TRESK с восприимчивостью к мигрени.	24805079-OA
KCNN3 (potassium intermediate/small conductance calcium-activated	rs4845663, rs7532286, rs6426929, rs1218551	Биочипы	285 человек, из которых 76 с мигренью. Остров Норфолк	rs4845663, rs7532286, rs6426929 и rs1218551 ассоциированы с мигренью (P < 0.05).	22030984 - OA
channel, subfamily N, member 3)	Полиглута- миновый сайт		nP=190 (MA=93, MO=97), nC=232. Германия	Аллель 15 полиглутаминового сайта увеличивает риск заболевания в 12 раз (P=0.025).	15705118 - OA
KCNMA1 (potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, alpha member 1)	Белок		CIIIA	maxiK канал может представлять новую терапевтическую цель при лечении мигрени.	20655661 - OA

KNG1 (kininogen 1)	Из кининогенов под действием калликреинов выщепляются биологически активные пептиды-кинины,	Белок		Турция	Аналог соматостатина длительного действия (SMS 201-995) ингибирующий брадикинин, помогает при лечении приступов мигрени.	9051332 - OA
	например, брадикинин, обладающий сосудорас- ширяющим действием и понижающий кровяное давление			Израиль	Брадикинин может активировать сенсорные нейроны и инициировать приступ мигрени.	16194729 - Case Reports
LRP1 (low density lipoprotein receptor-related protein 1)	участвует в пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, и модулирует	rs11172113	ПЦР-ПДРФ, (ARMS)-РСR, Реал-тайм ПЦР.	nP=340 с мигренью, nC=200. Индия	Аллель C - протективный ($P = 0,009$).	24266335 - OA
	синаптическую передачу		GWAS, мета- анализ	1) nP= 2,326 с MO, nC=4,580. Германия и Голландия. 2) nP= 2,508 с MO, nC=2,652. Европа	ассоциация с MO (P < 0,05).	22683712 - OA
			GWAS, мета- анализ	nP= 5,122, nC=18,108. CIIIA	ассоциирован с мигренью	21666692 - OA, 24412224 OA
lipoprotein(a)		Белок		nP=138, nC=120. Италия	Высокие концентрации Lp(a) в плазме ассоциированы с мигренью.	19100957 - OA
LTA (lymphotoxin alpha)	цитокины играют важную роль в модуляции болевого порога	TNFB*2	ПЦР-ПДРФ	nP=79 (MA=32, MO=47). nC=101. Италия	Аллель TNFB*2 дает высокий риск развития MO.	12047333 - OA
		rs2844482, rs2071590, rs2239704, rs909253, rs3889157		nP=439 с мигренью, nC=382. Корея	Генотип СС (rs2844482) ассоциирован с мигренью (P= 0.005). Гаплотип ТGAAC (rs2844482, rs2071590, rs2239704, rs909253, rs3889157) протективный (P=0,0005).	17635597 - OA
MAOA (monoamine oxidase A)	метаболизирует триптаны	30 bpVNTR (промотор)	ПЦР	nP=110 с мигренью (MA=30, MO=80), nC=150. Хорватия.	слабая ассоциация короткого аллеля с МО у мужчин ($p = 0.0423$).	15694196 - OA
				nP=104. Италия	Длинный аллель ассоциациирован с хронической мигренью	20213484 – OA

		T941G, 30 bpVNTR	ПЦР- электрофорез, ПЦР-ПДРФ	nP=91 (MA=24, MO=67), nC=119. Япония	Распределение генотипов Т941G (P=0.048) отличалось в группе мигреньщиков и контролей. Генотипическое распределение <i>MAOA</i> VNTR (P = 0.077) отличалось в группе с MA и контролей. Распределение генотипов Т941G (P = 0.068) отличалось в группе с MO и контролей. С помощью многомерного анализа было показано, что <i>MAOA</i> Т941G (P = 0.010), <i>MTHFR</i> С677T (P = 0.034), <i>TNF</i> -b G252A (P = 0.027), шкала нейротизма (P=0.001) и добросовестности (P= 0.004) выделены как значимые факторы в патогенезе мигрени.	22193458 – OA
		Белок		Венгрия	Для тромбоцитов пациентов с мигренью показана гиперагрегация и снижение активности моноаминоксидазы.	3152004 – OA 16099727 - R
MEF2D (myocyte enhancer factor 2D)	регулирует дифференцировку нейронов, поддерживая выживание новообразованных нейронов. Нейронная активность-зависимая активация MEF2D ограничивает число возбуждающих синапсов	rs1050316, rs3790455	GWAS, мета- анализ	1) nP= 2,326 с MO, nC=4,580. Германия и Голландия. 2) nP= 2,508 с MO, nC=2,652. Европа	ассоциация с MO (P < 0,05).	22683712 - OA
MEP1A (meprin A, alpha (PABA peptide hydrolase))	гидролизует субстанцию Р, которая вовлечена в передачу сигнала боли	Полимор- физм Ex4- 20A>T		nP=178 с мигренью, nC=224. Швеция	Обнаружен новый полиморфизм Ex4-20A > Т возможно связанного с мигренью.	16378686 - OA
MME (membrane metallo- endopeptidase)	важен для деградации CGRP, связан с нейрогенным воспалением	Белок		Германия	Белок может быть связан с патогенезом мигрени	15963503 - OA
MMP2 (matrix metallopeptidase 2 (gelatinase A, 72kDa gelatinase, 72kDa type IV collagenase))	могут изменять сосудистую проницаемость сосудов головного мозга и нарушать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)	Белок, С(- 735)Т	ИФА, Реал-тайм ПЦР	nP=204 с мигренью (MA=51, MO=153), nC=148. Бразилия	Повышенная концентрация в плазме ММР-2 и соотношение ММР-2/ТІМР-2 у пациентов с МА, чем у пациентов с МО и контролем. Генотип СС (С(-735)Т) ассоциирован с высокой концентрацией ММР-2 в плазме у пациентов с МА (Р<0.05).	23043936 - OA
MMP3 (matrix metallopeptidase 3		Взаимо- действие	ПЦР, электрофорез	nP=180 с мигренью (MO-109, MA-59,	Взаимодействие <i>ACE</i> (287 bp ID) и <i>MMP-3</i> (-1171 5A→6A) ассоциировано с мигренью.	17381556 - OA

(stromelysin 1, progelatinase))		<i>MMP-3</i> (- 1171 5A→6A) и <i>ACE</i> (287 bp ID)		базилярного типа- 10, осложненая-2), nC=210. Турция	Совместные генотипы DD/5A5A и ID/5A5A повышают риск мигрени. Протекторные генотипы II и/или 6A6A.	
MMP9 (matrix metallopeptidase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase))		Белок. rs3918242 (C-1562T), rs2234681 (-90(CA)14 -24), rs17576 (Q279R)	реал-тайм ПЦР, ПЦР-ПДРФ, ИФА	Женщины. nP=187 с мигренью (46 MA и 141 MO), nC=102. Бразилия	Пациенты с МО имели более высокие концентрации ММР-9 в плазме, по сравнению с пациентами с МА. У пациентов с МА были самые высокие ТІМР-1 и низкое отношения ММР-9/ТІМР-1. Гаплотип "CLQ" был связан с высокой концентрацией ММР-9 в плазме у пациентов с мигренью.	22907074 - OA
		Белок	ИФА	nP=38 с мигренью (12 MA и 26 MO), nC=20. Китай	Уровни ММР-9 в плазме были значительно выше у пациентов с мигренью, чем у контролей. Уровень ММР-9 увеличивается в 1 - 6 дни мигренозного приступа (пик достигается на 3 день).	21034616 - OA
MTDH (metadherin)	участвует в гомеостазе глутамата	SNV	GWAS, мета- анализ	nP=2446 с мигренью, nC=8534. Нидерланды	Мета-анализ показал, ассоциацию 19 из 28 протестированных SNV с мигренью (P<0,01).	21448238 - OA
		rs1835740	GWAS, мета- анализ	nP=5,950 с мигренью (MA=25,6%, MO=41%, MAO=33,8%), nC=50,809. Дания, Исландия, Нидерланды и Германия	Аллель A ассоциирован с мигренью (P<0,05) и высоким уровнем экспрессии.	20802479 – OA
MTHFD1 (methylenetetrahydro folate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1, methenyltetrahyd- rofolate cyclohydro- lase, formyltetrahyd-	корреляция с уровнем гомоцистеина, который действует на тригеминоваскулярную систему	R653Q, взаимо- действие с <i>MTHFR</i> (rs1801133)	ПЦР-ПДРФ, ПЦР, электрофорез	nP=329 с мигренью (MA=138, MO=191), nC=237. Испания	Генотипы QQ и ТТ (<i>MTHFR</i> , C677Т) вместе увеличивают риск мигрени в целом (p = 0,01).	15953655 - OA

rofolate synthetase)					
MTHFR (methylenetetrahydro folate reductase (NAD(P)H))	rs1801133 (C677T)	мета-анализ	17 исследований: nP= 8903 с мигренью. nC= 27 637.	Аллель Т ассоциирован с значительным увеличением риска общей мигрени, в частности и с MA у азиатов.	24183284 - OA
		ПЦР-ПДРФ	nP= 74 с мигренью (MA=22, MO=52). nP=47 с ГБН, nC= 261. Япония	Аллель Т и генотип ТТ ассоциирован с мигренью, в частности с MA.	11121176- OA
		ПЦР-ПДРФ	1) MA=100, MO=106. nC=105. 2) nP=106 со спонтанным рассечением шейной артерии (нет мигрени=49, МО=44, MA=13), nP=227 с ишемическим инсультом, без рассечения шейной артерии (нет мигрени=169, МО=31, MA=24), и, nC=187 (нет мигрени=153, МО=25, MA=9). Италия	1) Ассоциации генотипа ТТ с МА по сравнению с контролем и пациентов с МО. 2) Мигрень и генотип ТТ ассоциированы со спонтанным рассечением шейной артерии.	17962595- OA
			nP= 267. Австралия	Генотип ТТ значительно ассоциирован с МА ($P < 0.0001$) и унилатеральной головной болью ($P = 0.002$). Генотип СТ - ассоциирован с дискомфортом физической активности ($P < 0.001$) и стрессом как триггера мигрени ($P = 0.002$).	20663228 – OA
			nP=413 (MA=187, MO=226), nC=1,212. CIIIA	Генотип ТТ ассоциирован с увеличением риска MA (p < 0.006).	16365871 – OA

	мета-анализ	nP= 2961 (MA=2170, MO=791), nC=2319. Италия	Генотип ТТ ассоциирован с увеличением риска МА.	17714520 – OA
		nP=270, nC=270. Австралия	Генотип ТТ ассоциирован с увеличением риска MA.	15053827 – OA
	ПЦР, электрофорез, ПЦР-ПДРФ.	nP=151 с мигренью (MO-130, MA-21), nC=137. Китай	Высокая частота аллеля Т у мигреньщиков (p = 0,004), особенно у МО (p = 0,003 по сравнению с контролем.	23811028 - OA
		nP=35, nC=50. Италия	677Т - увеличивает риск развития мигрени.	22664050 – OA
	Аллель- специфическая ПЦР	nP= 83 с мигренью (MA=19, MO=64), nC= 50. Россия.	генотип ТТ ассоциирован с сопутствующими симптомами (фотофобия), но и более чувствительны к тригерам мигренозных приступов.	23915182 - OA
	мета-анализ	15 исследований. Канада	ассоциирован с МА	21635773 – OA
		nP=230 (MO=152, MA=78), nC=204. Испания	Ассоциация аллеля T с MA (P = 0.006).	15154859 – OA
	мета-анализ	nP=6,446 с мигренью (MA=3,645; MO=2,899), nC=24,578.	Генотип ТТ ассоциирован с МА	19925624 – OA
	ПЦР- электрофорез, ПЦР-ПДРФ	nP=91 (MA=24, MO=67), nC=119. Япония	Распределение генотипов С677Т (P = 0.026) отличалось в группе мигреньщиков и контролей. Распределение генотипов С677Т (P = 0.008) отличалось в группе с МО и контролей. С помощью многомерного анализа было показано, что <i>MAOA</i> Т941G (P = 0.010), <i>MTHFR</i> С677Т (P = 0.034), <i>TNF-b</i> G252A (P = 0.027), шкала нейротизма (P=0.001) и добросовестности (P= 0.004) выделены как значимые факторы в патогенезе мигрени.	22193458 – OA
C677T, A1298C.	ПЦР-ПДРФ	nP= 74 с мигренью (MA=22, MO=52).	Аллелей Т677 и 1298С ассоциированы с мигренью. Генотипы С1298С, С677С /	12654508 - OA

				nP=47 с ГБН, nC= 261. Турция	С1298С, Т677Т имеют большую чувствительность к мигрени с аурой и без ауры.	
		Взаимо- действие с <i>АСЕ</i>	ПЦР, обратная гибридизация	nP=103 с мигренью (MO=81, MA=9, MAO=13), nC=336 (сердечно-сосудистые заболевания). Италия	Полиморфизм <i>MTHFR</i> и <i>ACE</i> связан с мигренью	20518725 – OA
		rs1801133, взаимо- действие с <i>ACE</i> (rs4646994)	ПЦР, электрофорез, ПЦР-ПДРФ.	пР=150 пациентов с мигренью, пС=220 пациентов с немигренозной головной болью (контроль заболевания), пС= 150 с нормальным артериальным давлением. Индия	DD (ACE, rs4646994) * CT (МТНFR, rs1801133) позитивная ассоциация у пациентов с общей МА, у женщин с МА, по сравнению со здоровыми.	19081115 - OA
			ПЦР, электрофорез	nP=270 с мигренью (MA=63%, MO=37%), nC=270. Австралия	Комбинация генотипов ТТ (rs1801133) и ID/DD (ACE, rs4646994) увеличивает риск мигрени (P = 0.018), особенно МА (P = 0.002).	15893594 - OA 22962564 - R 22375693 - R 16403664 - R
		rs1801133, взаимо- действие с <i>ACE</i> и с vWF		MA=61, MO=64. CIIIA	Пациенты с комбинированными генотипами <i>ACE</i> DD и <i>MTHFR</i> TT имели высокий уровень активности vWF (179%). <i>MTHFR</i> TT был ассоциирован с MA.	19298544 - OA
		rs1801133, взаимо- действие с TS (2R/3R) и с MTHFD1 (R653Q)	ПЦР-ПДРФ, ПЦР, электрофорез	nP=329 с мигренью (MA=138, MO=191), nC=237. Испания	Взаимодействие генотипов 3R3R (TS) и TT ($MTHFR$) увеличивает риск развития MA. Генотипы QQ ($MTHFD1$) и TT ($MTHFR$) вместе увеличивают риск мигрени в целом ($p=0,01$).	15953655 - OA
NGF (nerve growth factor)	Участвует в генерации и модуляции боли	Белок	ИФА	nP=33 с хронической	Показаны более высокие уровни NGF в плазме и слюне пациентов по сравнению с	20659258 - OA

				мигренью, nC=36. Корея nP=74 (MA=27, MO=33, кластерная головная боль=14). nC=57. Италия	контрольной группой. Уровень NGF (в плазме) высоко ассоциирован с интенсивностью боли. Уровень белка в тромбоцитах у больных ниже, чем у контроля (P<0.001).	16426267 - OA
NOSI (nitric oxide synthase 1 (neuronal))	мощный вазодилататор	Белок		Италия	Селективные ингибиторы NOS1 являются надеждой для лечения мигрени, изоформы NOS1 участвуют в тригеминоваскулярной передачие и центральной сенсибилизации.	24818644 - R
NOS2 (nitric oxide synthase 2, inducible)		rs3833912 ((CCTTT)n)	ПЦР, электрофорез	nP=504 с мигренью, nC=512. Китай	rs3833912 - ассоциация с мигренью. Носительство аллелей 9- и 10-повторов значительно чаще в контрольной группе, в то время как 11-повторов - у пациентов.	20874490 - OA
		rs2297518 (G2087A), взаимо- действие с rs2779249	реал-тайм ПЦР	Женщины. nP=200 (52 MA и 148 MO), nC=142. Бразилия	Аллель A (rs2297518) и гаплотип AA (rs2297518, rs2779249) ассоциированы с MA (P < 0.05).	22234503 - OA
		rs2297518, взаимо- действие с <i>NOS3</i> (rs743506)	реал-тайм ПЦР, ПЦР, электрофорез	Женщины. nP= 150 с мигренью (MA=43, MO=107), nC=99. Бразилия	Комбинация rs2297518 и rs743506 (<i>NOS3</i>) влияет на чувствительность мигрени (P = 0.0120).	22865486 - OA
NOS3 (nitric oxide synthase 3 (endothelial cell))		rs3918166		nP= 312с мигренью (MA=243, MO=69), nC=407. США	Минорный аллель A - встречается чаще у пациентов с MA, чем с MO ($p = 0.03$).	19661472 - OA
		rs743506, взаимо- действие с <i>iNOS</i> (rs2297518)	реал-тайм ПЦР, ПЦР, электрофорез	Женщины. nP= 150 с мигренью (MA=43, MO=107), nC=99. Бразилия	Комбинация $rs743506$ (<i>NOS3</i>) и $rs2297518$ (<i>iNOS</i>) влияет на чувствительность мигрени ($P=0.0120$).	22865486 - OA

		rs743506; гаплотипы rs2070744 (Т(-786)С), rs1799983 (Glu298Asp) , 27 bp VNTR в интроне 4, rs3918226 и rs743506.	реал-тайм ПЦР, ПЦР, электрофорез	Женщины. nP= 178 с мигренью (MA=44, MO=134), nC=117. Бразилия	Генотип GA (гs743506) встречается чаще в контрольной группе, чем с мигренью (р <0,01). Гаплотипы "С С а Glu G" и "С С в Glu G" встречались у пациентов с МА чаще, чем с МО (р < 0.0015625).	21332392 - OA
		rs1799983 (Glu298Asp)	ПЦР-ПДРФ	nP= 156 с мигренью, nC=125. Италия	Генотип AspAsp встречался в 3 раза чаще у пациентов с MA, по сравнению с MO, и в 2 раза чаще по сравнению с контролем.	17115991 - OA
NOTCH3 (notch 3)	участвует в повреждении сосудов	rs1043994 (G684A)	ПЦР-ПДРФ	1) nP=275 с мигренью, nC=275. 2) nP=300 с мигренью, nC=300. Австралия	G684A связан с мигренью, в частности, с MA.	20813781 - OA
					Риск ишемического инсульта удваивается у МА, особенно у молодых женщин.	22172624 -R
NOTCH4 (notch 4)		G835V, R1346P, T320A	ПЦР-ПДРФ	nP=239 с мигренью (MA=49, MO=190), nC=264. Италия.	Аллель Т (G835V) ассоциирован с рвотой (р = 0,034), аллель С (R1346P) - с увеличением длительности приступов (р = 0,02), аллель А (Т320A) - с тяжестью симптомов при менструальной мигрени (р = 0,016).	23566281 - OA
NPY (neuropeptide Y)	влияет на возбудимость коры, стрессовую реакцию, регулирует внутриклеточные уровни кальция, и активирует калиевые каналы	Белок			NPY, вероятно, вовлечен в патогенез мигрени и регуляцию мозгового кровотока.	info:doi/10.1016/j .autneu.2007.06.0 45#body:22
OPRM1 (opioid receptor, mu 1)	участвует в обезболивании, ответе на лекарства и уменьшении боли.	A118G	ПЦР-ПДРФ	nP=153 женщин с МА. Австралия	Носители аллеля G118 имели более сильную боль по сравнению с гомозиготными носителями аллеля A118 (P = 0,0037). A118G - связан с тяжестью головной боли при мигрени.	22752568 - OA
OXT (oxytocin)	связан с гормональной системой	Белок		nP=2. CIIIA	Мигренозная головная боль проходила после внутривенного окситоцина.	16931475 - OA

PENK (proenkephalin)	нейтрализует эндотелиальный разрушающий эффект 5HT.	Белок	RIA	nP=31 с мигренью (MO=21), nP= 9 ГБН. nC=9. Нидерланды	Для пациентов с мигренью показано повышение уровня МЕТ (methionine-enkephalin) в тромбоцитах и снижение уровня МЕТ в плазме. Во время приступов мигрени концентрации МЕТ в тромбоцитах и плазме значительно увеличивается. Уровень энкефалина уменьшается во время мигрени	2323918 - OA 11480266 - R
PGR (progesterone receptor)	связан с гормональной системой	rs1042838	ПЦР, электрофорез, ПЦР-ПДРФ.	nP=217 с мигренью (MA=84, MO=133), nP= 179 ГБН. nC=217. Индия	генотип А1А2 и аллель А2-протективные.	19673915 - OA, 24403849 - R
PHACTR1 (phosphatase and actin regulator 1)	контролирует синаптическую активность и морфологию синапсов	rs9349379	GWAS, мета- анализ	1) nP= 2,326 с MO, nC=4,580. Германия и Голландия. 2) nP= 2,508 с MO, nC=2,652. Европа	ассоциация с MO (P < 0,05).	22683712 - OA
PLAUR (plasminogen activator, urokinase receptor)	непосредственно вовлечен в воспалительные процессы, путем облегчения миграции воспалительных клеток в разные ткани.	rs344781		nP=103. nC=100. Иран	ассоциация с МО (Р=0.001).	24731575 - OA
PNOC (prepronociceptin)	присутствует в тригеминоваскулярных нейронах. Ингибирует нейрогенную вазодилатацию	Белок		nP=18 MO, nC=24. Венгрия	У больных меньше уровень белка, чем у контролей	15773823 - OA
POLG (polymerase (DNA directed), gamma)	могут вызывать заболевания через нарушения репликации мтДНК	SNV			мутации <i>POLG</i> (например, p.T851, p.N468D, p.Y831C, p.G517V, и p.P163S) могут вызывать мигрень.	24331360 - R
POMC (proopiomelanocorti n)	занимает центральное место в регуляции физиологического гомеостаза организма. Под их контролем находятся	Белок		Нидерланды	Белок выделяется из тромбоцитов больных мигренью во время приступа	2809630 - OA
	процессы нормального развития, поведения, памяти, эмоционального и физиологического ответа на			nP=123 (MO=61, MA=39, ГБН=23). nC=37. Италия	Значительное снижение уровня белка в мононуклеарных клетках периферической крови у больных мигренью.	1298216 – OA

	стресс.					
PON1 (paraoxonase 1)	участвует в окислительном стрессе	192Q	реал-тайм ПЦР	nP=197, nC=220. Испания	Генотип 192QQ и аллель 192Q значительно чаще у пациентов с ранней манифестацией мигрени	20407783 - OA, 21539819 - OA
		Белок	ELISA	nP=104, nC=86. Турция	Пациенты с мигренью имели более низкий уровень PON-1в сыворотке, чем в контрольной группе (р<0,001).	21755523 - OA
PRDM16 (PR domain containing	функциональная роль пока не ясна	rs2651899	GWAS, мета- анализ	nP= 5,122, nC=18,108. CIIIA	ассоциирован с мигренью.	21666692 - OA, 24412224 - OA
16)			ПЦР-ПДРФ, (ARMS)-РСR, Реал-тайм ПЦР.	nP=340 с мигренью, nC=200. Индия	протективный эффект на мигрень и восприимчивость к МО (P<0,05).	24266335 - OA
		rs2651899 (T > C)	Illumina Omni Express chip	nP=749, nC=4018. Швеция	Минорный аллель С встречался чаще в группе пациентов с мигренью, чем в контрольной ($p = 0.0019$)	24674449-OA
PRL (prolactin)	связан с гормональной системой	Белок		Мексика	Высокий уровень PRL в плазме ассоциирован с некоторыми болевыми состояниями (в том числе с мигренью).	23830906-OA
				nP=8 женщин. Греция	Выделение белка в ответ на thyrotropin- releasing hormone (TRH) во время атак было значительно сильнее, чем между атаками	3114432 - OA
PTEN (phosphatase and tensin homolog)	регулирует NR2B, ведет к снижению уровня NOS и содержания NO.	Белок		Китай	PTEN участвует в патогенезе мигрени	23146303 - OA
PTGS2 (prostaglandin- endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase))	ингибирование СОХ-1 и СОХ-2 подавляет воспалительную боль у пациентов, страдающих мигренью.	765G>C, 1195A>G	ПЦР-ПДРФ	nP=144 с мигренью, nC=123. Турция	Частота генотипов GG and GC (765G \rightarrow C) выше у пациентов, чем у контролей (P<0.0001). Генотип AG (1195A \rightarrow G) тоже значительно отличался у пациентов (P<0.05).	23357220 - OA
PRRT2 (proline-rich transmembrane protein 2)	вовлечен в стыковку и слияние мембраны синаптической везикулы	Белок		Италия	может вызывать мигрень через еще неизвестный механизм.	23077026 - OA
RAMP1 (receptor (G protein-coupled)	связь с CGRP; вызывают фотофобию и механическую	rs3754701	ПЦР-ПДРФ	nP=284 с мигренью, nC=284. Австралия	незначительно ассоциациирован с мигренью у мужчин (p=0.031).	23237777 - OA
activity modifying protein 1)	аллодинию	Белок		США	Увеличение RAMP1 может привести к чувствительности к действию CGRP у	17344407 - OA

					некоторых пациентов с мигренью.	
RHAG (Rh- associated glycoprotein)	связь с ионными каналами	*507G > T		nP=178 с мигренью, nC=177. Швеция	Обнаружен новый полиморфизм <i>RHAG</i> (*507G > T) возможно связанного с мигренью.	16378686 - OA
S100B (S100 calcium binding protein B)	может секретироваться из клетки в ответ на воспалительные стимулы	Белок	ИФА	nP=49 (MO=20, MA=29), nC=35. Турция	Наблюдалось значительное понижение уровня S100B в сыворотке у пациентов с мигренью, чем в контрольной выборке (р <0,001).	24531979-OA
SCNIA (sodium channel, voltage- gated, type I, alpha subunit)	распространение потенциала действия в нервной системе	SNV		ребенок с миоклонической эпилепсией и расстройством аутистического спектра	ребенок несет мутацию в SCN1A (с.3521C> G, р.Т1174S). У матери и бабушки (по материнской линии), имеющих данную мутацию, наблюдались частые мигрени с аурой	22550089 - OA
					Мутации Q1489К и L1649Q, несущие частичную или полную потерю функции, связаны с типичной FHM. Мутация L263V, приводящая к увеличению функции, произошла в семье с FHM и высокой частотой генерализованной эпилепсией.	18621678 - OA
SLC1A2 (solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 2) - EAAT2	регуляция уровня глутамата в ЦНС	SNV	ПЦР-ПДРФ	74 пациента с мигренью с эпизодическими атаками (М-Е); 59 пациентов с мигренью с хроническими ежедневными головными болями (М-СDH).	полиморфизм $EEAT2$. Частота использования обезболивающего препарата значительно выше у пациентов с мигренью с аллелем A, чем без аллеля A (p = 0,019). Полиморфизм $EEAT2$ способствует тенденции частого использования обезболивающих пациентами с мигренью.	22087208 - OA
SLC6A3 (solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, dopamine), member 3)	выступает посредником обратного захвата дофамина из синапсов и является главным регулятором дофаминергической нейротрансмиссии	rs40184	Illumina	nP= 270+380 (MA), nC= 272+378. Германия	ассоциация с MA (P = 0.032).	19152006 - OA
SLC6A4 (solute carrier family 6	отвечает за обратный захват серотонина из синаптической	VNTR STin 2	ПЦР, электрофорез	Дети. nP=87 с мигренью (MA=38,	STin2 - ассоциация с МА (генотип 12,12 - риск МА повышается в 2 раза), с	16618266 - OA

(neurotransmitter transporter), member	щели, тем самым регулируя передачу серотонина			MO=49). nC=464. Венгрия	чрезмерной рвотой и болью в животе во время приступов.	
4) HTT; 5HTT; OCD1; SERT; 5-				nP=52 с мигренью,	Аллель 10 преобладал в группе с мигренью	11412868 - OA,
HTT; SERT1;				nC=80. Турция	(p=0.01), аллель 12 чаще встречался у контролей (p=0.02).	22034450 – R
hSERT; 5-HTTLPR			мета-анализ	5 выборок: nP=557	Генотип 10/12 уменьшает риск мигрени на	20585826 - OA
				с мигренью	~25%.	
				(MA=257,		
				MO=289). nC=849.		
				Дания, Австралия,		
				Турция, Италия,		
				Венгрия.		
			мета-анализ	15 исследований:	Аллель 12 и генотип 12/12 увеличивают	21450309 - OA
				nP=2368 c	риск мигрени (р=0.006; р=0.002).	
				мигренью.		
				nC=2661.		
				nP=285 (MA=94,	Генотип 12/12 увеличивают риск МА и МО,	9601620 – OA
				MO=173,	9/9 - только МА. Аллель 10 - протективный.	
				MAO=18). nC=133.	-	
				Великобритания		
		rs1979572,	реал-тайм ПЦР	nP=251 с мигренью	Ассоциация аллеля А rs1979572 с МА у	19845785 - OA
		rs2066713	,	(MA=32, MO=178,	женщин, низкая распространенность аллеля	
				MAO=41). nC=192.	A rs2066713 у женщин с МА.	
				Германия.		
		5-HTTLPR		nP=197 с мигренью	Аллель S повышен у пациентов с МА	15642926 - OA
				(MA=96, MO=101).	(p<0.001).	24403849 - R
				nC=115. Германия.		
				nP=144 с мигренью	Генотип S/S ассоциирован с MA (p<0.05).	16362658 - OA,
				(MA=52, MO=92).	, ,	24403849 - R
				nC=105. Италия.		
		5-HTTLPR,	ПЦР-	nP=91 (MA=24,	Генотипическое распределение 5-HTTLPR	22193458 – OA
		5-	электрофорез,	MO=67), nC=119.	(P=0.004), 5-HTTVNTR (P = 0.029)	
		HTTVNTR	ПЦР-ПДРФ	Япония	отличалось в группе с МА и контролей.	

SLC20A2 (solute carrier family 20 (phosphate transporter), member 2)	играет важную роль в фосфатном гомеостазе	p.Val507Glu fs*2	секвенирование	48 лет, женщина с эпизодической мигренью	Найдена новая мутация со сдвигом рамки считывания p.Val507Glufs*2	25178512-Letter
SPTAN1 (spectrin, alpha, non- erythrocytic 1)	стабилизируют клеточную мембрану и организуют внутриклеточные органеллы	Белок		Япония	Дифференциально экспрессируется в лимфобластах из МА	19428688 - OA
STX1A (syntaxin 1A (brain))	взаимодействует с различными пресинапти-ческими K+ каналами, модулируя их способность определять	rs941298, rs6951030		nP=188 (MO=111, MA=77). nC=287. Португалия	Генотип ТТ (rs941298) ассоциирован с увеличением риска мигрени и МО. Генотипы GG и GT (rs6951030) ассоциированы с мигренью.	20385907 – OA
	пресинаптические потенциалы действия	rs4363087, rs941298, rs6951030, rs2293489	реал-тайм ПЦР	nP=567, nC=720. Великобритания	rs4363087, rs941298 - ассоциация с мигренью и МО. Гаплотипы A-G (rs6951030-rs4363087) and A-C (rs4363087-rs2293489) - ассоциация с мигренью и МО.	22250207 – OA
		rs941298, гаплотип A-T-G (rs6951030- rs941298- rs4363087)	ПЦР-ПДРФ, SSCP	nP= 210 с мигренью (MA=86, MO=102,ГМ=22), nC= 210. Испания.	А-Т-G (гs6951030-гs941298-гs4363087) - гаплотип риска для мигрени. Аллель Т (гs941298) ассоциирован с мигренью.	19368856 - OA
SULT1A1 (sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenolpreferring, member 1)	влияют на уровень катехоламинов	Белок		США	Прием ингибиторов сульфотрансфераз 1A, таких как кофе, чай, шоколад, бананы, и цитрусовые могут вызвать увеличение катехоламинов, изменения кровяного давления, мигренозные головные боли и/или фибрилляцию предсердий у восприимчивых людей.	22433984 – R 22884524 - R
				США	Пациенты с мигренью, вызвванной пищей имеют пониженную активность сульфотрансфераз 1A по сравнению с контрольной группой (р <0,01).	22433984 - R
TACI (tachykinin, precursor 1)	оказывает сосудорасширяющее действие	Белок	RIA	nP= 75 с мигренью (MA=30, MO=45), nC= 30. Италия.	Значительное увеличение уровней NKA показано у пациентов с MA и MO ($p < 0.02$; $p < 0.04$).	8536297 - OA
			ИФА	nP=33 с хронической	Показаны более высокие уровни SP в плазме и слюне пациентов по сравнению с	20659258 - OA

TDO2 (tryptophan 2,3-dioxygenase)	биосинтез серотонина головного мозга	rs1487275, rs1386486.	реал-тайм ПЦР	мигренью, nC=36. Корея nP=503 с мигренью (MA=214,	контрольной группой. Уровнень SP (в плазме и слюне) высоко ассоциирован с интенсивностью боли. Гаплотип TTGGG (rs4448731-rs17110477-rs12229394-rs4760820-rs1352250) ассоци-	20740293 - OA
TPH2		Гаплотип TTGGG (rs4448731- rs17110477- rs12229394- rs4760820- rs1352250)		MO=289), nC= 515. Германия.	ирован с МО (Р= 0.006). Генотип СС rs1487275 и генотип AA rs1386486 уменьшают риск мигрени.	
TIMP-2 (TIMP metallopeptidase inhibitor 2)	ТІМР регулируют ММР, которые изменяют сосудистую проницаемость	Белок	ИФА, реал-тайм ПЦР	nP=204 с мигренью (MA=51, MO=153), nC=148. Бразилия	Повышенно соотношение MMP-2/TIMP-2 у пациентов с MA, чем у пациентов с MO и контролем.	23043936 - OA
TIMP-1 (TIMP metallopeptidase inhibitor 1)	сосудов головного мозга и нарушают гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)	Белок	реал-тайм ПЦР, ПЦР-ПДРФ, ИФА	Женщины. nP=187 с мигренью (46 MA и 141 MO), nC=102. Бразилия	У пациентов с МА были самые высокие TIMP-1 и низкое соотношение ММР-9/TIMP-1.	22907074 - OA
TGFB1 (transforming growth factor, beta 1)	Связь цитокинов с нейрогенным воспалением в патогенезе мигрени. Центральная роль в усилении воспалительного каскада	Белок	ELIZA	nP= 68 с мигренью (MA=23, MO=45), nC= 58. Япония.	Уровень TGFB1 в плазме был значительно повышен у пациентов с мигренью во время периодов без головной боли (P= 0.007).	16178953 - OA
THBD (thrombomodulin)	во время приступов мигрени увеличивается активация тромбоцитов и свертываемость плазмы	Белок			При ишемическом инсульте и при мигрени были повышенные концентрации тромбомодулина и антифосфолипидных антител по сравнению с контрольной группой.	info:doi/10.1016/ S0387- 7604(02)00091- 8#body:9252
TGFBR2 (transforming growth factor, beta receptor II (70/80kDa))	участвующих в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, а также продукции внеклеточного матрикса	rs7640543	GWAS, мета- анализ	1) nP= 2,326 c MO, nC=4,580. Германия и Голландия. 2) nP= 2,508 c MO, nC=2,652. Европа	ассоциация с МО (Р < 0,05).	22683712 - OA
TLR4 (toll-like receptor 4)	сигнальный рецептор врожденного иммунитета	896A/G	(ARMS)-PCR (tetra primer amplification	nP=170 с мигренью, nC=170. Иран	Частота аллеля G выше в пациентов с мигренью по сравнению с контролем (р <0,0001). Генотип AG чаще встречался у	23023380 - OA

			refractory mutation system)		мигреьщиков, чем у контролей (р = $0,00002$).	
TNF (tumor necrosis factor)	центральная роль в усилении воспалительного каскада	Белок	ELISA	nP=25, nC=18. Италия	Циркулирующие уровни TNFalpha (P=0.03) во время приступов значительно выше, чем в промежутке.	15985111 – OA
				30 детей с мигренью (МО-14, MA-16) Краков	Увеличение уровня TNF и sTNFRI у детей с МО по сравнению с МА после прекращения боли.	16512620 - OA
				Дети. nP=21, nC=24 с ГБН. Польша	Уровень TNF повышен у мигреньщиков, в частносмти у MA по сравнению с контролем.	19520268 - OA
				nP=27, nC=8 . Германия	Уровень sTNF-RI понижен у пациентов с мигренью, по сравнению с контролем.	12534582 - OA
		rs1800629 (- 308 G/A)	ПЦР	nP=203, nC=202. Турция	Ассоциация с мигренью (P<0.0001).	21812905 – OA
			Метаанализ	5 исследований. nP=985, nC=958. Китай	Ассоциация с риском мигрени у азиатов	22970021 – OA
			ARMS PCR	nP 376 (216 мигрень, 160 головная боль напряжения) nC=216. Индия	Аллель A ассоциирован с MA, в частности у женщин ($P < 0.05$).	20035431 – OA
			PCR-SSP	nP=221 с MO. nC=183. Иран	Частота аллеля А была выше в МО группе, чем в контроле (p<0.0001).	17063315 - OA
				nP=299, nC=306. Италия	Генотип GG (-308 G/A) ассоциирован с мигренью, в частности с MO (p < 0.001).	14718719 - OA
			ПЦР-ПДРФ, ПЦР, электрофорез	nP=67 с MO, nC=96. Турция	Аллель A чаще встречается у пациентов с MO, чем у контролей ($P = 0.012$).	20113413 - OA
	G252A	ПЦР- электрофорез, ПЦР-ПДРФ	nP=91 (MA=24, MO=67), nC=119. Япония	Распределение генотипов G252A (P = 0.074) отличалось в группе мигреньщиков и контролей. Генотипическое распределение G252A (P = 0.007) отличалось в группе с МА и контролей. С помощью многомерного анализа было показано, что MAOA T941G (P = 0.010), MTHFR C677T (P = 0.034), TNF-b G252A (P = 0.027), шкала нейротизма	22193458 – OA	

					(P=0.001) и добросовестности (P= 0.004) выделены как значимые факторы в патогенезе мигрени.	
TNFRSF1B (tumor necrosis factor receptor superfamily,	нейтрализует TNF-α индуцированную гиперал- гезию во время мигренозных	rs5745946 (15 bp ins/del)	ПЦР, электрофорез	nP=416 с мигренью, nC=415. Китай	Аллель 15 bp ins Ассоциирован с повышенным риском мигрени (p=0.04).	22342236 - OA
member 1B)	атак	Белок		30 детей с мигренью (МО-14, МА-16) Краков	Увеличение уровня TNF и sTNFRI у детей с MO по сравнению с MA после прекращения боли.	16512620 - OA
				Дети. nP=21, nC=24 с ГБН. Польша	sTNFRI1 выше в группе с мигренью, в частности у МА, чем в контрольной (Р <0,05).	19520268 - OA
				nP=27, nC=8 . Германия	Уровень sTNF-RI понижен у пациентов с мигренью, по сравнению с контролем.	12534582 - OA
TNFRSF1A (tumor necrosis factor receptor superfamily,		Белок		30 детей с мигренью (МО-14, МА-16) Краков	Увеличение уровня TNF и sTNFRI у детей с MO по сравнению с MA после прекращения боли.	16512620 - OA
member 1A)				Дети. nP=21, nC=24 с ГБН. Польша	sTNFRI1 выше в группе с мигренью, в частности у МА, чем в контрольной (Р <0,05).	19520268 - OA
				nP=27, nC=8 . Германия	Уровень sTNF-RI понижен у пациентов с мигренью, по сравнению с контролем.	12534582 - OA
TPH1 (tryptophan hydroxylase 1)	участвует в синтезе серотонина и мелатонина	A218C	ПЦР-ПДРФ	nP=59, nC=62 . Турция	Генотипом AA чаще встречался в контрольной группе, чем у мигреньщиков (р = 0,02).	17194593 - OA
TRPA1 (transient receptor potential	посредник нейронных ответов на серию побочных продуктов	Белок		Бельгия	TRPA1 на менингеальных нервных окончаниях участвует в мигрени.	23001121 - R
cation channel, subfamily A, member 1)	окислительного и нитратного стресса			США	Клинические исследования показали, что ингаляция раздражителей TRPA1 может вызвать мигрень с высокой частотой у чувствительных к этому людей.	22809691 - OA
TRPM8 (transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 8)	могут быть вовлечены в кожную аллодинию (боль вследствие тепловых или механических раздражителей, которые обычно не вызывают	rs17862920, rs10166942	GWAS, мета- анализ	1) nP= 2,326 c MO, nC=4,580. Германия и Голландия. 2) nP= 2,508 c MO,	ассоциация с MO (P < 0,05).	22683712 - OA

	боль, но которая присутствует у большинства пациентов с мигренью)			пС=2,652. Европа		
		rs10166942	GWAS, мета- анализ	nP= 5,122, nC=18,108. CIIIA	ассоциирован с мигренью.	21666692 - OA, 24412224 OA
TRPV1 (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1)	играют роль в развитии периферической и центральной сенсибилизации и гипералгезии и аллодинии	Белок			Агонисты TRPV1 - перспективны для лечения мигрени	20347391 - R
TYMS (thymidylate synthetase)	корреляция с уровнем гомоцистеина, который действует на тригеминовас-кулярную систему	полимор- физм 2R/3R, взаимо- действие с <i>MTHFR</i> (C677T)	ПЦР-ПДРФ, ПЦР, электрофорез	nP=329 с мигренью (MA=138, MO=191), nC=237. Испания	Взаимодействие генотипов 3R3R и TT (<i>MTHFR</i>) увеличивает риск развития MA.	15953655 - OA
VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor)	Витамин D играет роль в высвобождении серотонина и дофамина.	rs2228570, rs731236		nP=103 с MO, nC=100. Иран	Генотипы Ff (rs2228570) и Tt (rs731236) чаще встречались у пациентов с мигренью, чем в контролях (P = 0,001; P = 0,018). Увеличение частот аллелей f и t наблюдалось у пациентов с мигренью. Общая оценка HIT-6 (headache impact test-6) существенно отличалась между пациентами с Ff и FF (P = 0,004).	23984350 - OA
VEGFA (vascular endothelial growth factor A)	регулирует факторы роста и цитокины	rs699947, rs1570360, rs2010963	реал-тайм ПЦР	Женщины. nP=175 с мигренью (MA=46, MO=129), nC=114. Бразилия.	Гаплотип САС ($rs699947$, $rs1570360$, $rs2010963$) - преобладал в контрольной группе; гаплотип АGС - у пациентов с МА ($p < 0,05$).	20482220 - OA

VIP (vasoactive intestinal peptide)	оказывает сосудорасши- ряющее действие	Белок	метод Бредфорда, радиоиммуно- анализ	1) контроль (n=5), 2) пациенты с аллергическим риносинуситом (n=5), 3) пациенты, страдающие мигренью с синусовыми симптомами (n=5).	Базовый уровень VIP в слюне был значительно повышен между атаками в группах с аллергическим риносинуситом и мигренью по сравнению с контрольной.	16412148 - OA
				Дания	Молекулы VIP высвобождаются из парасимпатических волокон и активируют сенсорные нервные волокна во время приступов мигрени.	21122466 - OA
				Турция	Аналог соматостатина длительного действия (SMS 201-995) ингибирующий VIP, помогает при лечении приступов мигрени.	9051332 - OA
VWF (von Willebrand factor)	используется как маркер эндотелиального повреждения	Белок, взаимо- действие с <i>ACE</i> и <i>MTHFR</i> .		MA=61, MO=64. CIIIA	Пациенты с генотипом DD (<i>ACE</i>) имели высокий уровень активности vWF (von Willebrand factor) (152%), по сравнению с генотипами ID и II. Уровень был выше (179%) при комбинированном генотипе <i>ACE</i> DD и <i>MTHFR</i> TT.	19298544 - OA
				nP=54, nC=30. CIIIA	Уровень белка у больных выше, чем у контроля (p<0.01)	16504253 – OA
				nP=17 с MO, nC=25. Испания	В плазму выделяется белок во время приступа	7639074 - OA

Приложение 4 Результат анализа ассоциаций сочетаний аллелей с риском развития мигрени, рассчитаны программой APSampler (во всех случаях pWesfall-Young ≤ 0.001)

Паттерн информативных аллелей	% Больные	% Контроль	Точный тест Фишера (р- value)	OR	CI(95%)	Поправка Бонферрони (р- value)	q-value (Бенжанин- Ходжберг FDR)	Пермутационный тест (Westfall- Young), p
CCKAR_rs1800857:C; CCKBR_rs1805002:G; NOS1_rs41279104:C	86.9	21.7	1.28e-42	23.93	13.85 - 41.34	8.94e-39	8.94e-39	<1/1000
CCKAR_rs1800857:C; NOS1_rs41279104:C	87.6	22.5	1.58e-42	24.28	13.94 - 42.30	1.10e-38	5.52e-39	<1/1000
DBH_rs6271:C; CCKAR_rs1800857:C; CCKBR_rs1805002:G	86,8	22,1	5.67e-42	23.34	13.52-40.31	3.97e-38	5.67e-39	<1/1000
DBH_rs6271:C; CCKAR_rs1800857:C	87,6	22,9	6.91e-42	23.70	13.61-41.27	4.84e-38	5.37e-39	<1/1000
CCKAR_rs1800857:C; CCKBR_rs1805002:G; NOS3_rs2070744:C	86.2	22.5	7.84e-41	21.55	12.62 - 36.81	5.49e-37	1.66e-38	<1/1000
DBH_rs1611115:C; CCKAR_rs1800857:C; NOS3_rs2070744:C	85.5	21.8	8.71e-41	21.13	12.47 - 35.82	6.10e-37	1.79e-38	<1/1000
CCKAR_rs1800857:C; NOS3_rs2070744:C	86.9	23.3	9.23e-41	21.86	12.70 - 37.61	6.46e-37	1.85e-38	<1/1000
CCKAR_rs1800857:C	87.6	25.1	6.96e-40	21.09	12.20 - 36.47	4.87e-36	1.11e-37	<1/1000
MTDH_rs1835740:C; CCKAR_rs1800857:T; CCKBR_rs1805000:T	34.7	8.1	2.1e-12	6.03	3.62 - 10.07	1.47e-08	1.11e-11	<1/1000
MTDH_rs1835740:C; CCKAR_rs1800908:G; CCKBR_rs1805000:T	34.5	8.4	5.65e-12	5.75	3.47 - 9.55	3.96e-08	2.94e-11	<1/1000
MTDH_rs1835740:C; CCKAR_rs1799723:A; CCKBR_rs1805000:T	34.5	8.4	5.65e-12	5.75	3.47 - 9.55	3.96e-08	2.94e-11	<1/1000
DBH_rs1611115:C; MTDH_rs1835740:C; CCKBR_rs1805000:T	33.1	7.8	1.03e-11	5.83	3.47 - 9.79	7.18e-08	5.25e-11	<1/1000
MTDH_rs1835740:C; CCKBR_rs1805000:T	34.5	8.7	1.15e-11	5.55	3.36 - 9.18	8.08e-08	5.87e-11	<1/1000
BDNF_rs6265:G; DBH_rs1611115:C; CCKAR_rs1799723:A; CCKBR_rs1805000:T	33.3	8.1	1.82e-11	5.66	3.38 - 9.46	1.27e-07	9.14e-11	<1/1000
BDNF_rs6265:G; DBH_rs1611115:C; MTDH_rs1835740:C; CCKBR_rs1805000:T	33,3	7,6	4.9e-12	6.07	3.60-10.25	3.43e-08	2.56e-11	<1/1000
CCKAR_rs1799723:A; CCKAR_rs1800857:T;	34.7	9.1	2.75e-11	5.29	3.22 - 8.68	1.93e-07	1.37e-10	<1/1000

CCKBR_rs1805000:T								
CCKAR_rs1800908:G; CCKAR_rs1800857:T; CCKBR_rs1805000:T	34.7	9.1	2.75e-11	5.29	3.22 - 8.68	1.93e-07	1.37e-10	<1/1000
DBH_rs1611115:C; CCKAR_rs1800857:T; CCKBR_rs1805000:T	33.3	8.3	2.88e-11	5.50	3.30 - 9.16	2.02e-07	1.43e-10	<1/1000
BDNF_rs6265:G; DBH_rs1611115:C; CCKBR_rs1805000:T	33.3	8.4	3.68e-11	5.45	3.27 - 9.07	2.58e-07	1.82e-10	<1/1000
BDNF_rs6265:G; CCKAR_rs1800857:T; CCKBR_rs1805000:T	34.3	8.9	3.85e-11	5.31	3.22 - 8.77	2.69e-07	1.90e-10	<1/1000
CCKAR_rs1800857:T; CCKBR_rs1805000:T	34.7	9.4	5.32e-11	5.12	3.13 - 8.37	3.73e-07	2.61e-10	<1/1000
DBH_rs1611115:C; CCKAR_rs1799723:A; CCKBR_rs1805000:T	33.1	8.6	7.24e-11	5.25	3.17 - 8.70	5.07e-07	3.51e-10	<1/1000
DBH_rs1611115:C; CCKAR_rs1800908:G; CCKBR_rs1805000:T	33.1	8.6	7.24e-11	5.25	3.17 - 8.70	5.07e-07	3.51e-10	<1/1000
BDNF_rs6265:G; CCKAR_rs1799723:A; CCKBR_rs1805000:T	34.0	9.2	9.5e-11	5.08	3.09 - 8.35	6.65e-07	4.58e-10	<1/1000
BDNF_rs6265:G; CCKAR_rs1800908:G; CCKBR_rs1805000:T	34.0	9.2	9.5e-11	5.08	3.09 - 8.35	6.65e-07	4.58e-10	<1/1000
CCKAR_rs1799723:A; CCKBR_rs1805000:T	34.5	9.7	1.29e-10	4.90	3.01 - 7.99	9.02e-07	6.14e-10	<1/1000
CCKAR_rs1800908:G; CCKBR_rs1805000:T	34.5	9.7	1.29e-10	4.90	3.01 - 7.99	9.02e-07	6.14e-10	<1/1000
DBH_rs1611115:C; CCKBR_rs1805000:T	33.1	8.9	1.41e-10	5.07	3.07 - 8.37	9.86e-07	6.68e-10	<1/1000
BDNF_rs6265:G; CCKBR_rs1805000:T	34.0	9.5	1.81e-10	4.92	3.00 - 8.05	1.27e-06	8.48e-10	<1/1000
CCKBR_rs1805000:T	34.5	10	2.4e-10	4.75	2.92 - 7.72	1.68e-06	1.11e-09	<1/1000
MTHFR_rs1801133:T; DBH_rs1611115:C; DBH_INDEL:D; DBH_rs2097629:A	36,3	10,1	1.04e-07	5.05	2.67-9.57	0.0007	3.86e-07	<1/1000
MTHFR_rs1801133:T; BDNF_rs2049046:T; DBH_rs1611115:C; ACE_rs4646994:I	43,1	16,8	2.84e-07	3.75	2.22-6.33	0.00199	1.03e-06	<1/1000
MTHFR_rs1801133:T; DBH_rs1611115:C; CCKBR_rs1805002:G; ACE_rs4646994:I	49,3	22,9	9.72e-07	3.28	2.01-5.34	0.0068	3.39e-06	0.01
MTHFR_rs1801133:T; DBH_rs1611115:C; ACE_rs4646994:I	49,0	22,8	1.04e-06	3.26	2.00-5.30	0.0073	3.62e-06	0.01
MTHFR_rs1801133:T; DBH_rs1611115:C; DBH_INDEL:D	42,1	17,4	1.29e-06	3.46	2.06-5.80	0.0090	4.44e-06	0.01
MTHFR_rs1801133:T; DBH_rs1611115:T,C; CCKBR_rs1805002:G	29,2	8,4	1.77e-06	4.47	2.32-8.61	0.0124	6.05e-06	0.01

MTHFR_rs1801133:T; DBH_rs1611115:T,C	29,0	8,4	1.83e-06	4.46	2.32-8.57	0.0128	6.25e-06	0.01
MTHFR_rs1801133:T; BDNF_rs2049046:T; ACE_rs4646994:I	43,8	19,2	2.22e-06	3.28	1.98-5.45	0.0155	7.54e-06	0.01
MTHFR_rs1801133:T; DBH_rs1611115:C; DBH_rs2097629:A	51,2	25	2.63e-06	3.23	1.96-5.34	0.0184	8.82e-06	0.01
MTHFR_rs1801133:T; DBH_rs6271:C,C; ACE_rs4646994:I	50,3	25,1	3.4e-06	3.02	1.87-4.87	0.0238	1.13e-05	0.01
MTHFR_rs1801133:T; BDNF_rs2049046:T; DBH_rs1611115:C	52,1	26,9	4.52e-06	2.95	1.84-4.73	0.0316	1.49e-05	0.03