

Е.А. Наумова¹, З.Г. Кокаева¹, А.И. Зайцева¹, А.А. Анучина¹, К.В. Скоробогатых²,
О.И. Рудько¹, Ю.Э. Азимова^{2,3}

АССОЦИИРОВАННЫЕ С МИГРЕНЬЮ КОМПЛЕКСНЫЕ ГЕНОТИПЫ

¹Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, биологический факультет,
Российская Федерация, 119234, г. Москва, ул. Ленинские горы, 1-12

²ООО «Университетская клиника головной боли», Российская Федерация, 121467,
г. Москва, ул. Молодогвардейская, 2-1

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
Российская Федерация, 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
e-mail: klimov_eugney@mail.ru

Мигрень – комплексное нейрососудистое заболевание. Генетические факторы вносят свой вклад в этиологию и патогенез мигрени. В последние десятилетия отмечается повышенный интерес к генетическим исследованиям у пациентов с мигренью. Выявлены гены, ответственные за развитие различных форм семейной гемиплегической мигрени. Полученные на сегодня мировые данные генетических ассоциативных исследований подтвердили концепцию патогенеза мигрени как нейрососудистого заболевания, однако диагностическая значимость полученных SNP как биомаркеров заболевания была невелика. Перспективным в изучении биомаркеров мигрени может быть многолокусный анализ, в частности, выявление ассоциированных комплексных генотипов, полученный на основе полиморфизмов, уже показавших статистическую значимость при однолокусном анализе.

Целью исследования было осуществить поиск комплексных генетических маркеров, предсказывающих индивидуальную предрасположенность к такому многофакторному полигенному заболеванию как мигрень.

В исследование вошли 155 пациентов с мигренью, наблюдающихся в Университетской клинике головной боли, Москва. Все пациенты белой расы, проживали в Московском регионе. Средний возраст $41,7 \pm 12,5$ лет, 19 мужчин, 136 женщин. Контроль – 365 необследованных человек (популяционный контроль). Выделение ДНК – набор MagnaTM DNAPrep 200 (Лаборатория Изоген, Москва). Праймеры в случаях ПЦР, ПЦР-ПДРФ и АС-ПЦР подобраны авторами вручную без использования специализированных программ или взяты из публикаций, в случае ПЦР-РВ – наборы зондов подобраны специалистами «ДНК-Синтез» (Москва). Все праймеры и флуоресцентно-меченные зонды синтезированы в «ДНК-Синтез» (Москва). ПЦР, ПЦР-ПДРФ и АС-ПЦР проводили с использованием набора HSTaq ДНК полимеразы (ЗАО Евроген, Москва). ПЦР проводили в амплификаторе T100 (Bio-Rad, США) или амплификаторе для ПЦР-РВ CFX96 (Bio-Rad, США). При использовании метода ПЦР-ПДРФ рестрикцию продуктов ПЦР проводили с использованием эндонуклеаз производства НПО «СибЭнзим» (Новосибирск). Продукты ПЦР, АС-ПЦР и ПЦР-ПДРФ разделяли в 2,5% агарозном геле. Выявление связанных с мигренью комплексных генотипов проводили с использованием программы APSampler v3.6.

Полученные нами данные об ассоциированных с мигренью комплексных генотипах указывают на значимую роль в патогенезе заболевания двух биохимических систем: 1) Холецистокининергической системы, регулирующей выброс и обратный захват дофамина. К этой системе можно отнести гены, кодирующие холецистокинин (ССК) и его рецепторы (ССКАR и ССКВR). 2) Фолатного цикла, в ходе работы которого гомоцистеин превращается в метионин. Были проанализированы все гены, кодирующие ферменты фолатного цикла. Четыре из изученных генов входят в статистически значимые ассоциированные маркеры заболевания: MTHFD1, MTHFR, MTRR и MTR.