

Article

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МИГРЕНИ, СВЯЗАННЫЕ С ГОМОЦИСТЕИНОМ

Камбарова Д.Н.¹, Усманова Д.Д.²

1. Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан.

2. Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан.

Абстракт. В статье изучаются различные механизмы влияния гомоцистеина в развитии мигрени. Гомоцистеин, серосодержащая молекула, в настоящее время признана независимым фактором риска различных тромботических заболеваний, особенно ишемической болезни сердца и инсульта. Эта статья направлена на предоставление различных механизмов развития и связь мигрени с гомоцистеином, что позволит в выборе правильной тактики лечения.

Ключевые слова. мигрень, гомоцистеин, диагностика, концентрация.

Мигрень - достаточно распространенный синдром, характеризующийся повторяющимися инвалидизирующими приступами головной боли, часто сочетающимися с другими неврологическими проявлениями, которым страдает примерно 10–14% всего населения [2, 10]. Головная боль при мигрени обычно усиливается при физической нагрузке, в отличие от головной боли напряжения. Кроме того, мигрень длится от 4 до 72 ч и в большинстве случаев характеризуется полным отсутствием симптомов между двумя последовательными приступами. Наконец, некоторые факторы (называемые «пусковыми факторами»), такие как образ жизни и гормональные изменения, сами по себе вызывают приступ мигрени [4, 11, 14]. На самом деле не существует биохимических тестов для подтверждения диагноза мигрени. Напротив, аура возникает при некоторых неврологических нарушениях (включая зрительные и сенсорные изменения), которые предшествуют головной боли. Следует добавить, что мигрень является наиболее тяжелым вариантом головной боли, так как может перейти в инсульт [13,15].

Мигрень диагностируется на основании воспоминаний пациента о своих симптомах, положительного семейного анамнеза и исключения вторичных причин [7]. Симптомы оцениваются с помощью критериев, основанных на симптомах, определенных Международным обществом головной боли (IHS), Международной классификацией головной боли, 3-е издание [8]. Выделяют два основных типа мигрени: мигрень с аурой или без нее. Пациенты с мигренью с аурой испытывают ауру, которая предшествует их головной боли, в то время как пациенты с мигренью без ауры этого не делают. Аура ощущается примерно у трети пациентов и состоит из неврологических симптомов, которые проявляются в виде зрительных галлюцинаций, таких как мигающие огни, искры или линии (за которыми следуют темные пятна), покалывание или онемение лица, а также другие сенсорные, моторные или афазические симптомы, которые обычно длятся от 5 минут до часа [9]. Аура была связана с электрофизиологическим событием, которое происходит во время мигрени, называемым корковой распространяющейся депрессией, которая представляет собой волну интенсивной нейронной активности, которая постепенно распространяется по областям коры головного мозга, за которой следует длительное торможение нейронной активности [10].

Повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови может наблюдаться у людей, обычно страдающих мигренью. Среди причин может быть вазодилатация или временный тромбоз сосудов головного мозга, вызванный гомоцистеином. Кроме того, повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови ответственны за состояние гиперкоагуляции, поддерживаемое повышенным фактором Виллебранда или активацией протромбина. Связь между гомоцистеином и гиперкоагуляцией также может объяснить повышенный риск инсульта и сердечно-сосудистых событий у этих пациентов [8, 9]. Кроме того, гомоцистеин может играть роль в возникновении мигрени из-за окислительного повреждения эндотелия сосудов посредством образования анионов супероксида [4, 6, 10].

Гомоцистеин является промежуточным метаболитом метионина и может метаболизироваться до цистатионина или повторно метилироваться до метионина с помощью метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) [5, 7]. Это требует витамина B12 и фолиевой кислоты в качестве кофакторов. Однако некоторые полиморфизмы в MTHFR уменьшают повторное метилирование гомоцистеина с повышением концентрации гомоцистеина в сыворотке. Однако гомоцистеин также может конденсироваться с серином с образованием цистатионина в реакции, в которой используется цистатионин-β-синтаза, содержащая витамин B6 в качестве кофактора [3, 9].

В пути реметилирования метионин превращается в S- аденозилметионин (SAM). Учитывая метильную группу метилтрансфераз, SAM возвращается к S- аденозилгомоцистеину (SAH). В свою очередь, SAH снова заменяется на гомоцистеин с помощью SAH-гидролазы [2, 6]. Поскольку реакция SAH↔ гомоцистеина является обратимой, распространенность гомоцистеина способствует синтезу SAH, нарушая соотношение SAM/SAH для преобладания SAH на SAM. Напротив, преобладание SAH (а не дефицит SAM) ингибирует метилтрансферазы, вызывая гипометилирование определенных субстратов, таких как ДНК, некоторые нейротрансмиттеры или белки

[1, 5, 12].

Несколько исследований показывают, что избыток гомоцистеина в крови может вызывать ремоделирование сосудистой ткани посредством патологических механизмов, которые стимулируют рост клеток гладкой мускулатуры, вызывают дисфункцию эндотелия за счет подавления экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и высвобождения медиаторов воспаления [1, 5, 12]. Сосудистые изменения, вызванные гомоцистеином, нарушают целостность артериол и могут сделать людей более восприимчивыми к воспалению сосудов и атерогенезу, что, в свою очередь, может привести к ишемическому повреждению. Это было предложено как механизм, способствующий мигрени на сосудистой или ишемической основе.

Хотя многочисленные исследования изучали генетическую связь этого полиморфизма в различных популяциях мигрени, статус этого гена остается спорным с положительными и отрицательными результатами, полученными независимыми группами.

Таким образом, гомоцистеин, серосодержащая молекула, в настоящее время признана независимым фактором риска различных тромботических заболеваний, особенно ишемической болезни сердца и инсульта. Эта статья направлена на предоставление различных механизмов развития и связь мигрени с гомоцистеином, что позволит в выборе правильной тактики лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Cacciapuoti F. Lowering homocysteine levels may prevent cardiovascular impairments? Possible therapeutic behaviors. *Blood Coag. Fibrinol.* 2012; 23: 677– 9.
2. Tommaso MD, Losito L, Livrea P. The role of homocysteine in the pathogenesis and development of migraine. *Cephalalgia* 2005; 25: 823– 1020.
3. Lea A, Menon S, Colson NJ et al. Analysis of the MTHFR C677T variant with migraine phenotypes. *BMC Res. Notes* 2010; 3: 213.
4. Gavgani SC, Hoseinian MM. Comparative study on homocysteine levels in migraine patients and normal peoples. *Ann. Biol. Res.* 2012; 3(4): 1804– 7.
5. Hosseini M, Houshmad M, Ebraimi A. MTHFR polymorphism and breast cancer risk. *Arch. Med. Sci.* 2011; 7: 134– 7.
6. Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P et al. MTHFR 677 C>T polymorphism reveals functional importance for 5-methyltetrahydrofolate, no homocysteine, in regulation of vascular redox state and endothelial function in human atherosclerosis. *Circulation* 2009; 119: 2507– 15.
7. Kowa H, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Sakai F, Nakashima K. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is generic risk factor for migraine. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96: 762– 4.
8. Lorenz AL, Kahre T, Mihailov E et al. Are methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism C677T and A1298 C associated with higher risk of pediatric migraine in boys and girls? *J. Biom. Sci. Eng.* 2014; 7: 464– 72.
9. Liu R, Geng P, Ma M et al. MTHFR C677T polymorphism and migraine risk: a meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2014; 336: 68– 73.
10. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann. Neurol.* 1984; 16: 157– 68.
11. Lea R, Colson N, Quinlan S, McMillan J, Griffiths L. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability. *Pharmacogenet. Genomics* 2009; 19: 422– 8.
12. Shaik MM, Gan SH. Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine. *BioMed. Res. Intern.* 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/469529>
13. Tchantchou F, Graves M, Falcone D, Shea TB. S-adenosyl-methionine mediates glutathione efficacy by increasing glutathione-S-transferase activity: implications for the S-adenosylmethionine as a protective dietary activity supplement. *J. Alzheimer Dis.* 2008; 14: 323– 8.
14. Boldyrev AA. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity. *Biochem. (Moscow)* 2009; 74: 589– 98.
15. Cararo JH, Streck EL, Schuck PF, Ferreira C. Carnosine and related peptides: potential in age-related disorders. *Aging. Dis.* 2015; 5: 369– 79.