

Article

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ГОМОЦИСТЕИНА В РАЗВИТИИ МИГРЕНИ

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 изучены различные варианты развития патогенеза мигрени. В дополнение к вышеупомянутым патогенезам возникла другая гипотеза мигрени, связанная с гомоцистеином, то есть повышенная концентрация гомоцистеина снижает выработку глутатиона с последующим окислительным стрессом и окислением гомоцистеина.

Ключевые слова. мигрень, гомоцистеин, диагностика, концентрация.

Гомоцистеин может быть вызван генетическим дефектом одного из ферментов (MTHFR или цистатионин-β-синтаза), активирующих пути трансметилирования и транссульфирования соответственно [1, 4]. Однако гомоцистеин также может быть приобретен в результате дефицита в питании одного или нескольких витаминов, участвующих в метаболизме гомоцистеина (фолаты, витамин B12, витамин B6) [2, 13, 14]. Старение и некоторые лекарства (такие как метформин, омега-3 и т. д.) или определенные патологические состояния (такие как хроническая почечная недостаточность) также могут быть причиной гипергомоцистеинемии. Однако некоторые авторы связывают начало мигрени со снижением активности MTHFR [9, 11].

Известно, что существует два генетических варианта MTHFR. Один вариант гена заменил аденин на цитозин в положении 1298 (1298 C). Эта мутация, по-видимому, преимущественно связана с тромбозом и канцерогенезом. Другой вариант - MTHFR C677T. Нормальный ген MTHFR содержит два нуклеотида цитозина в положении 677 (677CC), но один или два нуклеотида цитозина могут быть заменены тимином. Особи с одной заменой (C677T) были названы гетерозиготами. Имеющие две замены (T677T) были гомозиготами. Некоторые исследования показали, что гомозиготы имеют примерно 70% снижение нормальной активности MTHFR, тогда как гетерозиготы имеют почти 40% снижение нормальной активности фермента. При анализе генотипов MTHFR, вызывающих фенотипы мигрени, Kowa et al. [6] впервые упомянули возможную связь мутации MTHFR C677T с мигренью. Liu et al. [8] также подтвердили, что этот генотип MTHFR связан с конкретными клиническими переменными мигрени. Другие исследования подтвердили, что генетические варианты C677T могут повышать риск развития мигрени с аурой и без нее. Частота C677T в генезе мигрени была недавно подтверждена и при мигрени у детей.

Кроме того, ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) считается генетическим фактором, связанным с мигренью [9]. Было проведено исследование случай-контроль для изучения связи между АПФ и

мигренью у 240 пациентов с мигренью и 200 здоровых людей из контрольной группы [7]. Не было выявлено существенных различий в частоте аллелей (I и D) и полиморфизме генотипов (DD, DI и II) гена ACE у пациентов с мигренью и контрольной группы. Анализ различий в полиморфизме АПФ с разбивкой по полу показал, что пациентов с мигренью у мужчин с гомозиготным генотипом DD (ACE-DD) было значительно меньше, чем у мужчин контрольной группы. Различий между частотой и продолжительностью головной боли в каждой подгруппе больных мигренью, стратифицированных по генотипу АПФ, не было. Эти результаты показывают, что ACE-DD может иметь небольшой защитный эффект против мигрени у пациентов мужского пола [2].

Другое исследование было проведено, чтобы определить, вовлечен ли вариант гена ACE I/D в риск мигрени и может ли этот вариант действовать в сочетании с ранее причастным генетическим вариантом C677T MTHFR в 270 случаях мигрени и 270 соответствующих контролей [10]. Статистический анализ варианта ACE I/D не показал существенной разницы в частотах аллелей или генотипов. Однако группировка генотипов показала умеренное, но значительное преобладание генотипа DD/ID в группе с мигренью (88%) по сравнению с контрольной группой (81%). Многофакторный анализ, включая данные о генотипе MTHFR C677T, предоставил доказательства того, что генотипы MTHFR (TT) и ACE (ID/DD) действуют в комбинации, повышая восприимчивость к мигрени [1]. Этот эффект был наибольшим для подтипа MA, где комбинация генотипов соответствовала ОШ 2,89 (95% ДИ: 1,47-5,72, P = 0,002). У представителей европеоидной расы аллель ACE D обеспечивает слабый независимый риск предрасположенности к мигрени, а также, по-видимому, действует в сочетании с вариантом C677T в гене MTHFR, оказывая более сильное влияние на заболевание [8].

Таким образом, существует значительная ассоциация между гомоцистеином, вызванным полиморфизмом C677T MTHFR, и мигренью, даже если специфическая роль этого варианта гена в патогенезе

мигрени осталась невыясненной. С этой точки зрения, несколько исследований обнаружили значительную связь между мигренью и вариантом C677T MTHFR, тогда как несколько авторов не сообщили об отсутствии связи. В согласии с этим, большее количество исследований подтвердило, что гомоцистеин -мигрень зависит от MTHFR C677T [2, 6, 14].

Гомоцистеин может способствовать мигрени (особенно с аурой) через несколько механизмов. Во-первых, была подтверждена сосудистая теория. Это связывает мигрень с начальной внутричерепной артериальной вазоконстрикцией, приводящей к уменьшению притока крови к зрительной коре с последующей экстракраниальной дилатацией. Впоследствии Moskowitz [9], поддержал нейрогенную теорию. Согласно Moskowitz [9], нейроны сосудов тройничного нерва высвобождают вещество P и другие нейротрансмиттеры в ответ на некоторые триггеры. Вещество P связано с расширением сосудов и отвечает за отек мозговых оболочек.

Пониженная концентрация гомоцистеина, достигаемая при приеме фолиевой кислоты и витамина B12, может положительно влиять на частоту мигренозной головной боли и тяжесть головной боли, зависящую от концентрации гомоцистеина. Что касается этого вопроса, в рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном у 52 пациентов с повышенным уровнем гемоглобина и страдающих частыми эпизодами мигрени, Lea et al. [2] показали, что ежедневный прием фолиевой кислоты и витамина B12 значительно снижает как повышенную концентрацию гомоцистеина, так и частоту мигрени. Совсем недавно Shaik [11] и Tommaso M.D. [1] дополнительно подтвердили, что при мигрени, связанной с гомоцистеином, прием фолиевой кислоты и витамина B12 эффективен для предотвращения менструальной мигрени.

В дополнение к вышеупомянутым патогенезам возникла другая гипотеза мигрени, связанная с гомоцистеином, то есть повышенная концентрация гомоцистеина снижает выработку глутатиона с последующим окислительным стрессом и окислением гомоцистеина. В свою очередь, при окислении гомоцистеина образуются некоторые потенциально токсичные метаболиты, такие как гомоцистеин -сульфиновая, гомоцистеин -тионолактон, S- сульфоглистеин и гомоцистеиновая кислота (ГК). ГК играет роль в патогенезе мигрени. Фактически, ГК может повышать чувствительность твердой мозговой оболочки и церебральных артерий и способствовать активации тригемино-сосудистой системы, тем самым предрасполагая пациента к приступам мигрени. Именно ГК действует как агонист рецептора N- -метил- D -аспартама, вызывающий клеточное воспаление тройничного нерва. Это представляет собой «спусковой крючок» для начала мигрени. Этот эффект обусловлен притоком Ca ++ в цитоплазму нейронов, индуцированным ГК [3, 8, 12].

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. Tommaso MD, Losito L, Livrea P. The role of homocysteine in the pathogenesis and development of migraine. *Cephalalgia* 2005; 25: 823– 1020.
2. Lea A, Menon S, Colson NJ et al. Analysis of the MTHFR C677T variant with migraine phenotypes. *BMC Res. Notes* 2010; 3: 213.
3. Gavvani SC, Hoseinian MM. Comparative study on homocysteine levels in migraine patients and normal peoples. *Ann. Biol. Res.* 2012; 3(4): 1804– 7.
4. Hosseini M, Houshmad M, Ebraimi A. MTHFR polymorphism and breast cancer risk. *Arch. Med. Sci.* 2011; 7: 134– 7.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Liu R, Geng P, Ma M et al. MTHFR C677T polymorphism and migraine risk: a meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2014; 336: 68– 73.
9. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann. Neurol.* 1984; 16: 157– 68.
10. 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.
11. 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>
12. 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.
13. Boldyrev AA. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity. *Biochem. (Moscow)* 2009; 74: 589– 98.
14. Cararo JH, Streck EL, Schuck PF, Ferreira C. Carnosine and related peptides: potential in age-related disorders. *Aging. Dis.* 2015; 5: 369– 79.