

Оригинальные статьи

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092.9

Азимова Ю.Э.^{1,2}, Климов Е.А.^{3,4}, Наумова Е.А.³, Кокаева З.Г.³, Зайцева А.И.³, Кондратьева Н.С.³,
Анучина А.А.³, Рудько О.И.³, Скоробогатых К.В.¹, Амелин А.В.⁵, Кукушкин М.Л.¹

Сочетанные генотипы генов, кодирующих белки холецистокининергической системы и ферменты фолатного цикла в значительной степени связаны с мигренью

¹ООО «Университетская клиника головной боли»,

121467, г. Москва, Россия, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,

119234, г. Москва, Россия, Ленинские горы, д. 1, стр. 12;

⁴ООО «Университетская диагностическая лаборатория»,

117036, г. Москва, Россия, проспект 60-летия Октября, д. 18, к. 3;

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России,

197022, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Перспективным в изучении биомаркеров мигрени может быть многолокусный анализ, в частности, анализ частот сочетанных генотипов. **Цель исследования** – поиск составных генетических биомаркеров индивидуальной предрасположенности к мигрени, полученных на основе полиморфизмов генов, уже показавших статистическую значимость при однолокусном ассоциативном анализе. **Методика.** Обследовано 155 пациентов с мигренью (104 пациента с эпизодической мигренью, 51 – с хронической мигренью), наблюдавшихся в Университетской клинике головной боли (Москва). Все пациенты – представители белой расы, жители Московского региона. Возраст пациентов – 30-50 лет. Контроль составили 365 необследованных лиц (популяционный контроль). Выявление исследуемых 22 генов (всего 31 SNP) осуществляли методом ПЦР, ПЦР-ПДРФ, аллель-специфичной ПЦР и ПЦР в реальном времени. Выявление ассоциированных с мигренью сочетанных генотипов проводили с использованием программы анализа полигенных данных APSampler v3.6. **Результаты.** Выявлено 8 сочетанных генотипов с высокой статистически значимой ассоциацией с мигренью (ОШ>20,0). В состав сочетанных генотипов вошли гены: *ССКAR*, *ССКBR*, *COMT*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*. Так же выявлено 4 защитных сочетанных генотипа (ОШ<0,02), основным в которых является ген *MAOA*. **Заключение.** Полученные данные об ассоциированных с мигренью сочетанных генотипах указывают на значимую роль в патогенезе заболевания 2 биохимических систем: 1) холецистокининергической системы, регулирующей выброс и обратный захват дофамина, и 2) фолатного цикла, в ходе работы которого гомоцистеин метаболизируется в метионин. Результаты, полученные в данном исследовании, позволяют говорить о защитной роли аллеля VNT:R4 гена *MAOA*.

Ключевые слова: мигрень; сочетанные генотипы; холецистокинин; фолатный цикл.

Для цитирования: Азимова Ю.Э., Климов Е.А., Наумова Е.А., Кокаева З.Г., Зайцева А.И., Кондратьева Н.С., Анучина А.А., Рудько О.И., Скоробогатых К.В., Амелин А.В., Кукушкин М.Л. Сочетанные генотипы генов, кодирующих белки холецистокининергической системы и ферменты фолатного цикла в значительной степени связаны с мигренью. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(1): 5-14 .

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.5-14

Для корреспонденции: Азимова Юлия Эдвардовна, e-mail: azimova.j@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.08.2019

Принята к печати 16.01.2020

Опубликована 25.02.2020

Azimova J.E.^{1,2}, Klimov E.A.^{3,4}, Naumova E.A.³, Kokaeva Z.G.³, Zaitseva A.I.³, Kondratieva N.S.³, Anuchina A.A.³, Rudko O.I.³, Skorobogatykh K.V.¹, Amelin A.V.⁵, Kukushkin M.L.¹

Composite genotypes encoding the cholecystokinergic system and the folate cycle are significantly associated with migraine

¹University Clinic of Headache, LLC, Molodogvardeyskaya Str. 2, Bldg. 1, Moscow 121467, Russian Federation;

²Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya 8, Moscow 125315, Russian Federation;

³M.V. Lomonosov Moscow State University, School of Biology, Leninskie Gory 1, Bldg. 12, Moscow 119234, Russian Federation;

⁴University Diagnostic Laboratory, LLC, Prospekt 60-letiya Oktyabrya 18, Bldg 3, Moscow 117036, Russian Federation;

⁵I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ljva Tolstogo Str. 6/8, St. Petersburg 197022, Russian Federation

Multilocus analysis, specifically, analysis of combined genotype frequencies may be promising in studying migraine biomarkers. **The aim** of the study was to search for composite genetic biomarkers, which would predict individual predisposition to migraine, obtained on the basis of gene polymorphisms that have already shown a statistical significance in a single-locus associative analysis. **Methods.** 155 patients with migraine aging 41.7 ± 12.5 who had been followed up at the University Clinic of Headache, Moscow, were evaluated (104 patients with episodic migraine and 51 with chronic migraine). All patients were white and residents of the Moscow region. The control group included 365 unexamined individuals (population control). Identification of The 22 genes under study (total, 31 SNPs) were identified by PCR, PCR-RFLP, allele-specific PCR, and real-time PCR. Combined genotypes associated with migraine were identified using the APSampler v3.6 software for polygenic data analysis. **Results.** Eight combined genotypes were identified with a highly significant association with migraine ($OR > 20.0$). The combined genotypes included the CCKAR, CCKBR, COMT, MTHFR, MTR, and MTRR genes. Four protective combined genotypes were also identified ($OS < 0.02$) with the MAOA gene as the major one. **Conclusion.** Our data on migraine-associated combined genotypes indicate a significant role in the migraine pathogenesis of two biochemical systems, i) the cholecystokinergic system that regulates the release and reuptake of dopamine, and ii) the folate cycle, where homocysteine is metabolized to methionine. The results obtained in this study suggest a protective role of the VNT: R4 allele of the MAOA gene.

Keywords: migraine; combined genotypes; cholecystokinin; folate cycle.

For citation: Azimova J.E., Klimov E.A., Naumova E.A., Kokaeva Z.G., Zaitseva A.I., Kondratieva N.S., Anuchina A.A., Rudko O.I., Skorobogatykh K.V., Amelin A.V., Kukushkin M.L. Composite genotypes encoding the cholecystokinergic system and the folate cycle are significantly associated with migraine. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(1): 5-14 . (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.5-14

For correspondence: Azimova Julia, MD, PhD, Ch. scientific al. lab. fundamental and applied problems of pain, e-mail: azimova.j@mail.ru

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about authors:

Klimov E.A., <https://orcid.org/0000-0003-2674-5783>

Kokaeva Z.G., <https://orcid.org/0000-0002-5517-7423>

Rudko O.I., <https://orcid.org/0000-0001-9484-3014>

Received 07.08.2019

Accepted 16.01.2020

Published 25.02.2020

Мигрень – комплексное нейрососудистое заболевание, имеющее генетическую предрасположенность. Выделяют несколько подтипов мигрени: мигрень с аурой (МА), мигрень без ауры, эпизодическую и хроническую мигрень [1]. Аура проявляется повторяющимися эпизодами очаговых неврологических симптомов продолжительностью от нескольких минут до часа. Выделяют несколько типов ауры: зрительную, сенсорную и дисфазическую. Так у 99% пациентов с МА встречается зрительная аура, которая проявляется в виде иллюзии мерцания и вспышек света, мерцательной скотомы – периодического пропадания изображения на

некоторых участках поля зрения, а также фортификационного спектра, при котором возникают зрительные иллюзии в форме зигзагов, распространяющиеся постепенно вправо или влево.

Генетические факторы вносят свой вклад в этиологию и патогенез мигрени. В последнее десятилетие отмечается повышенный интерес к генетическим исследованиям пациентов с мигренью [2]. Как следствие были определены гены, ответственные за развитие различных форм семейной гемиплегической мигрени [3]. Гемиплегическая мигрень – редкий подтип мигрени с аурой, при которой в структуре ауры кроме зритель-

ных и чувствительных нарушений возникает односторонняя мышечная слабость в конечностях.

По сравнению с общей популяцией, у родственников первого колена больных, риск развития мигрени без ауры выше 1,9 раз, а МА – в 1,4 раза [4]. Несмотря на умеренную наследуемость для обычной мигрени было проведено несколько десятков исследований [5], которые не привели к выявлению ассоциированных с ней генов, как и в случае с семейной гемиплегической мигренью. Исходя из понимания патогенеза мигрени, были изучены гены, которые могли повысить риск заболевания или влиять на течение. Таким образом была показана роль генов, регулирующих серотонинергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию, гормональный статус, функционирование нейрональных каналов и эндотелия, но вклад каждого гена в развитие заболевания не был значительным.

С 2010 г. стали проводиться полногеномные ассоциированные исследования (GWAS) мигрени на больших выборках пациентов [6, 7]. В обзорной статье по данным различных GWAS по мигрени за последние годы выявлено порядка 38 генов, для которых с помощью функционального анализа *g:Profiler128* (<http://biit.cs.ut.ee/gprofiler/>) определены значимые биохимические пути. Наибольшее количество выявленных генов связано с функциями сосудистого русла (17), равновесного состояния ионов металлов (7) и путей активности ионных каналов (4) [8]. Полученные данные 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, анализ частот сочетанных генотипов, полученный на основе полиморфизмов, уже показавших статистическую значимость при однолокусном ассоциативном анализе [2, 9-13].

Цель исследования – поиск составных (сочетанных, комплексных) генетических биомаркеров, предсказывающих индивидуальную предрасположенность к такому многофакторному полигенному заболеванию как мигрень.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2004) и письменного информированного согласия пациентов. Работа одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИОПП.

В Университетской клинике головной боли были обследованы 155 пациентов с мигренью. Все пациенты, представители белой расы (возраст 30-50 лет), про-

живали в Московском регионе. Среди пациентов было 19 мужчин и 136 женщин. 104 пациента были с эпизодической мигренью, 51 – с хронической мигренью. Контрольную группу составили 365 необследованных лиц (популяционный контроль).

Выделение ДНК проводили согласно инструкциям производителя (ООО «Лаборатория Изоген», набор Magna™ DNAPrep 200). Праймеры, в случаях ПЦР, ПЦР-ПДРФ и АС-ПЦР, подобраны авторами вручную без использования специализированных программ или взяты из публикаций (ссылки см. **табл. 1**), в случае ПЦР-РВ – наборы зондов подобраны ООО «ДНК-Синтез» (Москва). Все праймеры и флуоресцентно-меченные зонды были синтезированы в ООО «ДНК-Синтез» (Москва).

ПЦР, ПЦР-ПДРФ и АС-ПЦР проводили с использованием коммерческого набора реагентов HSTaq ДНК полимеразы (ЗАО «Евроген», Москва) согласно инструкции. Реакцию ПЦР проводили в амплификаторе T100 (Bio-Rad, США) или амплификаторе для ПЦР-РВ CFX96 (Bio-Rad, США) по следующей схеме: 1) предварительная денатурация (3 мин, 92 °С); 35-40 циклов: денатурация (30 с, 94 °С), отжиг праймеров (30 с, температура отжига указана в **табл. 1**), элонгация (30 с, 72 °С). При использовании метода ПЦР-ПДРФ рестриктицию продуктов ПЦР проводили с использованием эндонуклеаз производства НПО «СибЭнзим» (Новосибирск), ферменты указаны в **таблице 1**. Продукты ПЦР, АС-ПЦР и ПЦР-ПДРФ разделяли в 2.5 % агарозном геле.

Выявление связанных с мигренью сочетанных генотипов проводили с использованием программы анализа полигенных данных APSampler v3.6 [18]. Значимым результатом, позволяющим считать сочетанный генотип биомаркером заболевания, рассматривался статистический показатель отношения шансов (ОШ) свыше 20, а защитным – при показателе относительного риска ниже 0,02.

Результаты

Сочетанные генотипы, связанные с мигренью, представлены в **таблице 2**. Несмотря на то, что связь с генетическими факторами при мигрени не подвергается сомнению, тем не менее, ранее были обнаружены только гены ответственные за развитие семейной гемиплегической мигрени, моногенного заболевания, характеризующегося тяжелой аурой [19]. Гены-кандидаты, изучаемые в ассоциативных исследованиях, незначительно влияли на развитие мигрени или её подтипов [20]. Метод изучения сочетанных генотипов показал, что наличие нескольких генов-кандидатов

Таблица 1

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

Ген	Замена	Последовательность праймеров	T _{отж.} , °C	Размер продукта (п.н.)	Рестрик-таза	Ссылка
ПЦР-ПДРФ						
BDNF	rs2049046	F: 5'-CAGGTGGGGCTTTGTCTTTCAAG-3'	56	249	Hinf I	авторы*
		R: 5'-GCATGTTCTCCCTTTAGGGACAT-3'				
BDNF	rs6265	F: 5'-GAGGACAAGGTGGCTTGGCCTA-3'	61	157	PspC I	авторы
		R: 5'-GGCCGAACCTTCTGGTCTC-3'				авторы
BDNF	rs11030107	F: 5'-CAGGTGGGGCTTTGTCTTTCAAG-3'	60	118	TaqI	
		R: 5'-GCATGTTCTCCCTTTAGGGACAT-3'				
CCK	rs11571842	F: 5'-CCAACGCTGACGCAGACTG-3'	64	168	Bsc4I	авторы
		R: 5'-GAAGCTTCTCGGATCCAGA-3'				
CCKAR	rs1799723	F: 5'-GCATATGTACACATGTGTGTA AAA AAGCAGCCAGAC-3'	64	103	Hinfl	авторы
		R: 5'-GCCCTTTCCTGGGCCAGACT-3'				
CCKAR	rs1800908	F: 5'-GCATATGTACACATGTGTGTA AAAA GCAGCCAGAC-3'	64	103	Hinfl	авторы
		R: 5'-GCCCTTTCCTGGGCCAGACT-3'				
CCKAR	rs1800857	F: 5'-ATCGTGGGTCCAGTGATGT-3'	63	472	PstI	авторы
		R: 5'-GGCTCCTTTGCTGTGATTGT-3'				
CCKBR	rs1805000	F: 5'-CATGGAGCTGCTAAAGCTGAAC-3'	60	203	BstDEI	авторы
		R: 5'-CTGGGGTACAGTGAGAAATAGC-3'				
CCKBR	rs1805002	F: 5'-CTGGCAGTCAGCGACCTCCT-3'	62	237	Bst4CI	авторы
		R: 5'-CACAAGCATCAGTGGGACTTC-3'				
CGRP	rs1553005	F: 5'-TGGGAAACAAGAGACGGAGCTG-3'	61	231	Mnl I	авторы
		R: 5'-CCTGTGCGGACCAGGAAACTCT-3'				
DBH	rs2097629	F: 5'-GGCTTGGTGTGGTTAGGATGA-3'	61	229	BstMA I	авторы
		F: 5'-CCAGGGTCTTGTGCCTCAC-3'				
DBH	rs1611115	F: 5'-CTAGTCCAGCTGGAGAGATCT-3'	61	166	FauI	авторы
		R: 5'-TTTGCCATCATCCACCCGTG-3'				
MTHFR	rs1801133	F: 5'-TTTGAGGCTGACCTGAAGCACTTGA-3'	61	163	Hinfl	авторы
		R: 5'-CCTGGATGGGAAAGATCCCG-3'				
MTR	rs1805087	F: 5'-TGTTCCAGCTGTTAGATGAAAATC-3'	61	211	Hae III	[14]
		R: 5'-GATCCAAAGCCTTTTACACTCCTC-3'				
ANKK1	rs1800497	F: 5'-CTCTAGGAAGGACATGATGC-3'	61	198	TaqI	авторы
		R: 5'-GAACATCACGCAAATGTCCAC-3'				
DRD2	rs6275	F: 5'-ATGGAGATGCTCTCCAGCAC-3'	60	343	BssT1I	авторы
		R: 5'-ACCTTTCACAGACCGGGCTG-3'				
MTHFR	rs1801131	F: 5'-CTTTGGGGAGCTGAAGGACTA -3'	58	163	MboII	[15]
		R: 5'-CACTTTGTGACCATTCGGTIT-3'				
MTRR	rs1801394	F: 5'-GCAAAGCCATCGCAGAAGACAT-3'	56	148	FauNDI	авторы
		R: 5'-CACTTCCCAACCAAATCTTCAAAG -3'				

Продолжение табл. 1 см. на стр. 9

Ген	Замена	Последовательность праймеров	T _{отж.} °C	Размер продукта (п.н.)	Рестрик-таза	Ссылка
<i>MTHFD1</i>	rs2236225	F: 5'-CCAATCCTGCTTCCGTCAC-3'	57	274	AclWI	авторы
		R: 5'-TGAAGCAGGATTGGCAGCTC-3'				
<i>SHMT1</i>	rs1979277	F: 5'-AGCAGCTCATCCATCTCTCAG-3'	58	270	Bst6 I	авторы
		R: 5'-TCTTGTGGCACAGGGATAGAG-3'				
<i>MIR-22</i>	rs6502892	F: 5'-GCCCAGCCTCCTCAGCAT-3'	61	105	FauI	авторы
		R: 5'- CTCACATTTCTGGACCTGAGGTAC-3'				
ПЦР						
<i>TYMS</i>	VNTR (повторы 2 или 3)	F: 5'-GTGGCTCCTGCGTTTCCCCC-3'	64	240 или 268		[16]
		R: 5'-TCCGAGCCGCCACAGGCA-3'				
<i>DBH</i>	rs141116007	F: 5'-GGCTTGGTGTGGTTAGGATGA-3'	59	120/101	-	авторы
		R: 5'-CCAGGGTCTTGTGCCTCACA-3'				
<i>MAOA</i>	VNTR (повтор в 30 п.н. 2,3,3.5,4,5 раз)	F: 5'-ACAGCCTCGCCGTGGAGAAG-3'	55	290, 320, 335, 350, 380	-	[17]
		R: 5'-GAACGGACGCTCCATTCGGA-3'				
<i>ACE</i>	rs4646994	F: 5'-CTCCATTTCTCTAGACCTG-3'	55	112/381	-	авторы
		R: 5'-GCTCACCTCTGCTTGTAAG-3'				
АС-ПЦР						
<i>DBH</i>	rs6271	CF: 5'-CTGGAACCTTCAACCG-3'	59	79	-	авторы
		TF: 5'-CTGGAACCTTCAACTG-3'				
		R: 5'-TGAGGACTTGTTCAGTG-3'				
ПЦР-РВ						
<i>NOS1</i>	rs41279104	F: 5'-AGGCCGAGCGACTGG-3'	50	101	-	ДНК-Синтез
		R: 5'-CCCCTGCCAAGGCTT-3'				
		G: 5'-VIC-CAGAGCCGCCTCCCA-BHQ1-3'				
		A: 5'-FAM-CAGAGCCACCTCCCA-BHQ1-3'				
<i>TPH1</i>	rs1800532	F: 5'-TGGTACCTGGCATGAAATACATGTTTC-3'	62	88	-	ДНК-Синтез
		R: 5'-GGAATACAAGCTTTATGCAGGCAG-3'				
		C :5'-FAM-CTATTAGGTGCTAGCTGCTAT-BHQ2-3'				
		A:5'-VIC-TAGGTGATAGCTGCTATTCTGAA-BHQ2-3'				
<i>COMT</i>	rs4680	F: 5'-ATCAACCCCGACTGTGCCG-3'	62	96	-	ДНК-Синтез
		R: 5'-CCAGGTCTGACAACGGGTCA-3'				
		5'-FAM-ATTTGCTGGCGATGAAGGAC-BHQ1-3'				
		5'-VIC-TCGCTGGCGTGAAGGAC-BHQ1-3'				
<i>NOS3</i>	rs2070744	F: 5'-ACCAGGGCATCAAGCTCTTC-3'	55	67	-	ДНК-Синтез
		R: 5'-GCAGGTCAGCAGAGAGACTAG-3'				
		G: 5'-VIC-AGGGTCAGCCGCCAG-BHQ1-3'				
		A: 5'-FAM-AGGGTCAGCCAGCCAG-BHQ1-3'				
<i>NOS2</i>	rs2779249	F: 5'-GCCTCTCAAAGTGCTAGGATTACAA-3'	56	88	-	ДНК-Синтез
		R: 5'-GGGAATACTGTATTTTCAGGCATTATA AGGA-3'				
		A: 5'- VIC-TAGCCACAATGCCCG-BHQ1-3'				
		C: 5'- FAM-TAGCCACCATGCCCG-BHQ1-3'				

Продолжение табл. 1 см. на стр. 10

Ген	Замена	Последовательность праймеров	T _{отж.} , °C	Размер продукта (п.н.)	Рестрик-таза	Ссылка
MTDH	rs1835740	F: 5'-CTGACGAATATACTTATATTCCTTTTACAT-3'	57	132	-	ДНК-Синтез
		R: 5'-CTTGCATATTTGAGCAGACTTTG-3'				
		C: 5'-FAM-CCAATCTGCGTATGTAGA-BHQ2-3'				
		T: 5'-VIC-CAATCTGTGTATGTAG-BHQ2-3'				

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция; ПЦР-ПДРФ – полимеразная цепная реакция с последующей оценкой полиморфизма длин рестриционных фрагментов продуктов амплификации; ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени; АС-ПЦР – аллель специфичная полимеразная цепная реакция.

* – праймеры и условия ПЦР подобраны авторами самостоятельно (без использования программ), ферменты рестрикции подобраны с использованием сервиса <http://www.restrictionmapper.org/>.

Таблица 2

Патогенетически значимые сочетанные генотипы исследованных генов

Сочетанный генотип	Кодируемые белки	ОШ, ДИ 95%
CCKBR_rs1805002:G; COMT_rs4680:G.	Рецептор холецистокинина В Катехол-О-метилтрансфераза	ОШ=62.32836 ДИ(95%)=[8.51341..456.31824]
CCKAR_rs1800857:T; CCKBR_rs1805000:T; MAOA_VNT:350	Рецептор холецистокинина А Рецептор холецистокинина В Моноаминоксидаза А	ОШ=22.35149 ДИ(95%)=[9.24247..54.05364]
BDNF_rs6265:G; CCKBR_rs1805000:T; MAOA_VNT:350	Нейротрофический фактор мозга Рецептор холецистокинина В Моноаминоксидаза А	ОШ=22.35149 ДИ(95%)=[9.24247..54.05364]
MTHFR_rs1801133:T; BDNF_rs11030107:T; DBH_rs6271:C; MTRR_rs1801394:A.	Метилен-тетрагидрофолатредуктаза Нейротрофический фактор мозга Дофамин-бета-гидроксилаза Метионин-синтетаза	ОШ=22.00000 ДИ(95%)=[5.11189..94.68130]
COMT_rs4680:G,G; MTHFD1_rs2236225:T	Катехол-О-метилтрансфераза Метилентетрагидрофолатдегидрогеназа	ОШ=20.83311 ДИ(95%)=[11.25258..38.57054]
MTHFR_rs1801133:T; BDNF_rs11030107:T; MTR_rs1805087:A; MTRR_rs1801394:A	Метилен-тетрагидрофолатредуктаза Мозговой нейротрофический фактор Метилтрансфераза Метионин-синтетаза	ОШ=20.64615 ДИ(95%)=[4.79711..88.85851]
COMT_rs4680:G; CCKAR_rs1800857:T; CCKBR_rs1805000:T;	Катехол-О-метилтрансфераза Рецептор холецистокинина А Рецептор холецистокинина В	ОШ=20.20507 ДИ(95%)=[10.64611..38.34685]
CCKAR_rs1800857:T; CCKBR_rs1805000:T; TPH1_rs1800532:C	Рецептор холецистокинина А Рецептор холецистокинина В Триптофан гидроксилаза I	ОШ=18.91793 ДИ(95%)=[9.58845..37.32492]

Примечание. Отношение шансов (ОШ) – статистический показатель, позволяющий сравнивать частоту воздействия факторов риска на развитие мигрени, $p < 0,001$ (значение после 1000 пермутаций) для всех выявленных сочетанных генотипов, ДИ – доверительный интервал. Наличие одного аллеля замены в составе сочетанного генотипа говорит о её доминантном типе наследования (гомозиготный и гетерозиготный генотипы замены имеют одинаковый эффект).

совместно в значительной степени повышают риск развития мигрени. Это гены, кодирующие 1) ферменты регулирующие метаболизм моноаминов, 2) рецепторы холецистокинина и 3) ферменты, участвующие в фолатном цикле (табл. 2).

Важно отметить, что нами выявлены и защитные сочетанные генотипы. Статистически значимый эпистаз был обнаружен у 4 пар маркеров совместно с полиморфным вариантом гена *MAOA_VNT*:R4. Сочетания аллелей представлены в табл. 3.

Таким образом, в данном исследовании впервые выявлена значимая взаимосвязь между комплексными генотипами генов-кандидатов и мигрени.

Обсуждение

Исследованные в нашей работе гены были отображены исходя из их возможной связи с мигренью и/или нейрофизиологическими и биохимическими процессами, ассоциированными с мигренью. Критерием отбора полиморфных локусов в данных генах являлась частота минорного аллеля не менее 5%.

Между тем, половина исследованных SNP не вошли в состав комплексных генотипов. Это замены в генах: *ACE* (rs4646994), *BDNF* (rs2049046), *CCK* (rs11571842), *CCKAR* (rs1799723, rs1800908), *CGRP* (rs1553005), *DBH* (rs2097629, rs1611115, rs141116007), *DRD2* (rs6275), *MIR-22* (rs6502892), *MTDH* (rs1835740), *MTHFR* (rs1801131), *NOS2* (rs2779249), *SHMT1* (rs1979277), *TYMS* (VNTR).

Характеристика вошедших в состав комплексных генотипов генов и SNP представлена в **табл. 4**.

Таким образом, практически все вошедшие в состав комплексных генотипов гены и замены имеют функциональное значение. Это поможет в дальнейшем оценить их роль в изменении молекулярных сигнальных путей.

Полученные данные об ассоциированных с мигренью сочетанных генотипах указывают на значимую роль в патогенезе заболевания двух биохимических систем:

– холецистокининергической системы, регулирующей выброс и обратный захват дофамина, к этой системе можно отнести гены, кодирующие холецистокинин (*CCK*) и его рецепторы (*CCKAR* и *CCKBR*);

– 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 маркёры заболевания: *MTHFD1*, *MTHFR*, *MTRR* и *MTR*.

В исследовании показано, что в составе ассоциированных с мигренью сочетанных генотипов выявляются полиморфные варианты генов рецепторов холецистокинина. Эти результаты получены впервые, данные об участии генов холецистокининергической системы в развитии мигрени в литературе не представлены. Между тем, мы можем предположить, что нарушение работы холецистокининергической системы приводит к дисбалансу выброса/обратного захвата дофамина. Увеличение содержания дофамина может быть причиной инициации приступа [35].

Получены также значимые ассоциации с генами фолатного цикла. Это свидетельствует о значимой роли метаболизма фолатов в патогенезе мигрени. Известно, что один из продуктов фолатного цикла – гомоцистеин – способен накапливаться при нарушении работы ферментного цикла, что в дальнейшем может приводить к образованию нитроксила и развитию финальной стадии приступа мигрени (головная боль и расширение сосудов) [36, 37].

Помимо ассоциированных с мигренью сочетанных генотипов, статистически значимый эпистаз был обнаружен у четырёх аллелей генов *NOS3*, *ANKK1*, *NOS1*, *DBH* совместно с полиморфным вариантом гена *MAOA*. Промоторный регион гена *MAOA*, расположенный на коротком плече X-хромосомы, содержит участок с переменным числом tandemных повторов (VNTR) длиной 30 п.н. с 2, 3, 3,5, 4 или 5 повторными

Таблица 3

Значимые защитные сочетанные генотипы и отношение шансов развития мигрени

Комплексный генотип	Кодируемые белки	ОШ, доверительный интервал ДИ 95%
DBH_rs6271:C; MAOA_VNT:R4	Дофамин-бета-гидроксилаза Моноаминоксидаза А	ОШ=0.01550 ДИ(95%)=[0.00214..0.11246]
nNOS1_rs41279104:C; MAOA_VNT:R4	Нейрональная NO-синтаза1 Моноаминоксидаза А	ОШ=0.01565 ДИ(95%)=[0.00216..0.11353]
MAOA_VNT:R4; ANKK1_rs1800497;	Моноаминоксидаза А ПротеинкиназаPKK2	ОШ=0.01599 ДИ(95%)=[0.00220..0.11606]
eNOS3_rs2070744:C; MAOA_VNT:R4	Эндотелиальная NO-синтаза Моноаминоксидаза А	ОШ=0.01609 ДИ(95%)=[0.00222..0.11675]

Примечание. ОШ – отношение шансов, значение $p < 0,001$ (после 1000 пермутаций) для всех выявленных сочетанных генотипов. Наличие одного аллеля замены в составе сочетанного генотипа говорит о её доминантном типе наследования (гомозигонный и гетерозигонные генотипы замены имеют одинаковый эффект).

Характеристика исследуемых в работе полиморфных вариантов исследованных генов

Ген	Связь с мигренью	SNP	Функция SNP
<i>ANKK1</i>	Протеинкиназа РКК2. Участвует в регуляции плотности рецепторов дофамина на мембране	rs1800497	Для носителей А аллеля показана сниженная плотность D2 рецепторов дофамина
<i>BDNF</i>	Нейротрофический фактор мозга. Обеспечивает рост и гомеостаз нейронов. Ассоциирован с мигренью (на уровне SNP и на уровне белка)	rs6265	Аллель Met ассоциирован с аномальной внутриклеточной упаковкой предшественника BDNF и снижением продукции зрелого BDNF в клетках [21, 22], носители одного или двух аллелей Met имеют пониженный уровень BDNF в плазме, по сравнению с носителями Val/Val генотипа (гомозиготы GG)
		rs11030107	Нет данных
<i>CCAR</i>	Рецептор холецистокинина А. Холецистокинергическая система – ведущий регулятор соотношения вне- и внутриклеточной концентрации дофамина	rs1800857	Аллель С может влиять на эффективность сплайсинга первичного транскрипта <i>CCAR</i> , что может привести к изменению уровня белка <i>CCAR</i> [23]
<i>CCKBR</i>	Рецептор холецистокинина В. Холецистокинергическая система - ведущий регулятор соотношения вне- и внутриклеточной концентрации дофамина	rs1805000	Изменяет аминокислотную последовательность рецептора [24]. Влияние на функционирование рецептора не известно
		rs1805002	Замена валина на изолейцин происходит во второй внеклеточной петле <i>CCKBR</i> , в результате это может повлиять на аффиность рецептора к его лигандам [26]
<i>COMT</i>	Катехол-О-метилтрансфераза. Один из основных ферментов деградации катехоламинов (включая дофамин)	rs4680	У гомозигот по аллелю А ферментативная активность снижена примерно на 40% [27]
<i>DBH</i>	Дофамин-бета-гидроксилаза. Один из основных ферментов дофаминергической системы. Дисбаланс дофамина к норэпинефрину приводит к дофаминергической гиперчувствительности, что выражается в более высокой восприимчивости к мигрени (Обрегón и соавт., 2017)	rs6271	Неконсервативные различия в первичной аминокислотной последовательности. Результаты исследований показывают, что аллельные варианты отвечают за изменения фермента [27]. DBH холофермент является гомотетрамером и замена р.Arg535Cys может привести к образованию дисульфидного мостика и таким образом, изменить активность DBH [28]
<i>MAOA</i>	Моноаминоксидаза А. Катализируют окислительное дезаминирование катехоламинов (дофамин). Полиморфные варианты гена ассоциированы с мигренью	VNTR (повтор в 30 п.н. 2,3,3.5,4,5 раз)	Энзиматическая активность MAOA выше у носителей 3.5 и 4 повторов. Ассоциация 4R формы фермента с лучшим метаболизмом триптанов, по сравнению с другими формами [29]
<i>MTHFD1</i>	Фермент фолатного цикла	rs2236225	Замена в аминокислотной последовательности домена 10-формил-ТНФ-синтетазы [30]
<i>MTHFR</i>	Фермент фолатного цикла	rs1801133	Замена аланина на валин приводит к 30% уменьшению активности MTHFR у гетерозигот и 60% снижению MTHFR активности у гомозигот [31]
<i>MTR</i>	Фермент фолатного цикла	rs1805087	Замена аспарагиновой кислоты на глицин уменьшает активность фермента, что приводит к повышению гомоцистеина [32]
<i>MTRR</i>	Фермент фолатного цикла	rs1801394	Аллель G ассоциирован со снижением активности фермента MTRR в 4 раза
<i>NOS1</i>	Синтаза оксида азота, нейрональная. Оксид азота - сильный вазодилатор. Тонус сосудов ассоциируют с мигренью	rs41279104	Аллель Т ассоциирован с 30% снижением экспрессии при анализе репортерного гена [33]
<i>NOS3</i>	Синтаза оксида азота, эндотелиальная (экспрессируется в эндотелии сосудов). Оксид азота - сильный вазодилатор. Тонус сосудов ассоциируют с мигренью	rs2070744	Аллель С снижает промоторную активность гена NOS3 [34]
<i>TPH1</i>	Триптофан гидроксилаза 1. Регулирует первую реакцию в цепи синтеза серотонина, экспрессируется в тройничном ганглии, связанном с патогенезом мигрени (28194570)	rs1800532	Замена локализована в 7 интроне гена <i>TPH1</i> . Аллель А ассоциирован с лучшей эффективностью сплайсинга

копиями. Количество повторов оказывает влияние на экспрессию гена [38]. Четырехкратный VNT(R4), приводит к наиболее эффективной из всех вариантов экспрессии данного гена и увеличению количества фермента [39]. Фермент МАОА обеспечивает один из путей деградации дофамина. Увеличение количества фермента МАОА приводит к снижению дофамина, что обеспечивает защиту от приступа мигрени.

Таким образом, выявленные нами сочетанные генотипы свидетельствуют в пользу дофаминовой теории инициации приступа мигрени и значимой роли гомоцистеина в развитии мигренозной атаки.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – Азимова Ю.Э., Климов Е.А., Кукушкин М.А., Амелин А.В.

Сбор и обработка материала – Азимова Ю.Э., Ско-робогатых К.В., Кокаева З.Г., Зайцева А.И., Кондра-тьева Н.С., Анучина А.А.

Статистическая обработка – Наумова Е.А., Рудь-ко О.И.

Написание текста – Азимова Ю.Э., Климов Е.А.

Редактирование – Климов Е.А., Кукушкин М.А., Амелин А.В.

Литература/References

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1–211. <https://www.ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/01/The-International-Classification-of-Headache-Disorders-3rd-Edition-2018.pdf>
- Kondratieva N, Azimova J, Skorobogatykh K, Sergeev A, Naumova E, Kokaeva Z, Anuchina A, Rudko O, Tabeeva G, Klimov E. Biomarkers of migraine: Part 1 - Genetic markers. *J Neurol Sci*. 2016;369:63-76. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-510X\(16\)30487-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-510X(16)30487-7)
- Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):457-70. [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(11\)70048-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(11)70048-5/fulltext)
- Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *British Medical Journal*. 1995, 311: 541–4. <https://www.bmj.com/content/311/7004/541>
- Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain*. 2019;20(1):72. <https://link.springer.com/article/10.1186/s10194-019-1017-9>
- Anttila V., et al. *Genetics of migraine. Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 148 (3rd series) Neurogenetics, Part II. D.H. Geschwind, H.L. Paulson, and C. Klein, Editors. 2018.
- Anttila V, Stefansson H, Kallela Met al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet*. 2010; 42: 869–73. <https://www.nature.com/articles/ng.652>
- van den Maagdenberg AMJM, Nyholt DR, Anttila V. Novel hypotheses emerging from GWAS in migraine? *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 5. <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-018-0956-x>
- Rainero I, Vacca A, Roveta F, et al. Targeting MTHFR for the treatment of migraines. *Expert Opin Ther Targets*. 2019; 23(1): 29-37. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14728222.2019.1549544>
- Roecklein KA, Scher AI, Smith A, et al. Haplotype analysis of the folate-related genes MTHFR, MTRR, and MTR and migraine with aura. *Cephalalgia*. 2013; 33(7): 469-82. <https://read.qxmd.com/read/23430981/haplotype-analysis-of-the-folate-related-genes-mthfr-mtrr-and-mtr-and-migraine-with-aura>
- Chen H, Ji CX, Zhao LL, et al. Association Between Polymorphisms of DRD2, COMT, DBH, and MAO-A Genes and Migraine Susceptibility: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5058966/>
- 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;15(1):61-73. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12017-012-8195-9>
- Palmirotta R, Barbanti P, Ludovici G., et al. Association between migraine and ACE gene (insertion/deletion) polymorphism: the BioBIM study. *Pharmacogenomics*. 2014;15(2):147-55. https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pgs.13.186?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&
- Luo L, Chen Y, Wang L, Zhuo G, Qiu C, Tu Q, Mei J, Zhang W, Qian X, Wang X. Polymorphisms of Genes Involved in the Folate Metabolic Pathway Impact the Occurrence of Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Reprod Sci*. 2015; 22(7): 845-51. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1933719114565033>
- Krajcinovic M, Lamothe S, Labuda D, Lemieux-Blanchard E, Theoret Y, Moghrabi A, Sinnett D. Role of MTHFR genetic polymorphisms in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2004; 103(1): 252-7. <https://ashpublications.org/blood/article/103/1/252/17593>.
- Kumamoto K, Ishibashi K, Okada N, Tajima Y, Kuwabara K, Kumagai Y, Baba H, Haga N, Ishida H. Polymorphisms of GSTP1, ER-CC2 and TS-3'UTR are associated with the clinical outcome of mFOLFOX6 in colorectal cancer patients. *Oncol Lett*. 2013;6(3):648-654. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2013.1467>
- Lung FW, Tzeng DS, Huang MF, Lee MB. Association of the MAOA promoter uVNTR polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder. *BMC Med Genet*. 2011;12:74. <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-12-74>
- Favorov A.V., Gelfand M.S., Gerasimova A.V., et al. A Gibbs sampler for identification of symmetrically structured, spaced DNA motifs with improved estimation of the signal length. *Bioinformatics*, Volume 21, Issue 10, Pages 2240–2245. <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/21/10/2240/206744>
- Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):457-70. [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(11\)70048-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(11)70048-5/fulltext)
- de Vries B, Anttila V, Freilinger T., et al. Systematic re-evaluation of genes from candidate gene association studies in migraine using a large genome-wide association data set. *Cephalalgia*. 2016; 36(7): 604-14. https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0333102414566820?rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=cepa
- 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;4(18):4401-4411. <https://www.jneurosci.org/content/24/18/4401.long>
22. 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;112(2):257-269. [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(03\)00035-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867403000357%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(03)00035-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867403000357%3Fshowall%3Dtrue)
 23. 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;8(1):P.e53643. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0053643>
 24. Okubo T., Harada S. Polymorphisms of the CCK, CCKAR and CCKBR genes: an association with alcoholism study. *J Stud Alcohol.* 2001 Jul. V.62: 413-21. <https://www.jsad.com/doi/10.15288/jsa.2001.62.413>
 25. 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;67(4):401-415. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291096-8628%2819960726%2967%3A4%3C401%3A%3AAID-AJMG14%3E3.0.CO%3B2-N>
 26. Vai B, Riberto M, Poletti S, Bollettini I, Lorenzi C, Colombo C, Benedetti F. Catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism affects fronto-limbic connectivity during emotional processing in bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2017;41:53-59. [https://www.europsy-journal.com/article/S0924-9338\(16\)30157-2/fulltext](https://www.europsy-journal.com/article/S0924-9338(16)30157-2/fulltext)
 27. Tang Y., Anderson G.M., Zabetian C.P., Köhne 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; 139(1): 88-90. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.b.30220>
 28. 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; 519(2): 356-59. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037811913000723?via%3Dihub>
 29. Gentile G, Borro M, Lala N, Missori S, Simmaco M, Martelletti P. Genetic polymorphisms related to efficacy and overuse of triptans in chronic migraine. *J Headache Pain.* 2010;11(5):431-5. <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1007/s10194-010-0241-0>
 30. Hol F. A., Put N. M., Geurds M., Heil S. G., Trijbels F. J., Hamel B. C., Blom H. J. Molecular genetic analysis of the gene encoding the trifunctional enzyme MTHFD in patients with neural tube defects. *Clin Genet.* 1998; 53(2): 119-25. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0004.1998.tb02658.x?sid=nlm%3Apubmed>
 31. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost.* 1997; 78(1): 523-6.
 32. Matsuo K, Suzuki R, Hamajima N, Ogura M, Kagami Y, Taji H, et al. Association between polymorphisms of folate- and methionine-metabolizing enzymes and susceptibility to malignant lymphoma. *Blood.* 2001; 97: 3205-9. <https://ashpublications.org/blood/article-lookup/doi/10.1182/blood.v97.10.3205>
 33. 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 USA.* 2004; 101(6): 1662-7. <https://www.pnas.org/content/101/6/1662.long>
 34. 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; 99(22): 2864-70. https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.99.22.2864?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed
 35. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G. Dopaminergic symptoms in migraine. *Neurol Sci.* 2013 May; 34Suppl 1: S67-70. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-013-1415-8/>
 36. Eberhardt M., Dux M., Namer B., et al. H2S and NO cooperatively regulate vascular tone by activating a neuroendocrine HNO-TRPA1-CGRP signalling pathway. *Nat Commun.* 2014 Jul 15. V.5:4381. <https://www.nature.com/articles/ncomms5381/>
 37. Dux M., Will C., Vogler B., et al. Meningeal blood flow is controlled by H2 S-NO crosstalk activating a HNO-TRPA1-CGRP signalling pathway. *Br J Pharmacol.* 2016 Feb.; 173(3): 431-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728414/>
 38. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet.* 1998; 103: 273-9. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs004390050816>
 39. Guo G., Ou X.M., Roettger M., Shih J.C. The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity. *Eur J Hum Genet.* 2008 May; 16(5): 626-34. <https://www.nature.com/articles/5201999>

Сведения об авторах:

Азимова Ю.Э., канд. мед. наук, врач-невролог, вед. науч. сотр., ООО «Университетская клиника головной боли», ФГБНУ НИИОПП;

Климов Е.А., доктор биол. наук, вед. науч. сотр., ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, биологический факультет;

Наумова Е.А., науч. сотр., ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, биологический факультет;

Кокаева З.Г., канд. биол. наук, ст. науч. сотр., ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, биологический факультет;

Зайцева А.И., студент, ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, биологический факультет;

Кондратова Н.С., канд. биол. наук, ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, биологический факультет;

Анучина А.А., выпускница магистратуры, ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, биологический факультет;

Рудько О.И., канд. биол. наук, ст. науч. сотр., ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, биологический факультет;

Скоробогатых К.В., канд. мед. наук, врач-невролог, ООО «Университетская клиника головной боли»;

Амелин А.В., доктор мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

Кукушкин М.Л., доктор мед. наук, проф., ФГБНУ НИИОПП.