

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-009

Тадтаева З.Г.¹, Яковлева Е.Е.^{1,2}, Амелин А.В.³

Полиморфизм гена фолатного обмена метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR*) и гипергомоцистеинемия при мигрени

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Россия, ул. Литовская, д. 2;

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, Россия, ул. Акад. Павлова, д.12;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова», Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, Россия, ул. Льва Толстого, д. 6-8

В обзоре обсуждается роль полиморфизма гена фолатного обмена метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR*), ответственного за развитие гипергомоцистеинемии в патогенезе мигрени. Изложены общие данные о полиморфизме C677 гена фолатного цикла и метаболизме гомоцистеина. Представлен патогенетический механизм развития мигрени, связанный с провоспалительными, прокоагулянтными свойствами гомоцистеина, активацией процессов окислительного стресса, эндотелиальной дисфункцией и нейрогенным воспалением при повышении концентрации этой аминокислоты. Отражены перспективы и социальная значимость имплементации данных генетических исследований в клиническую практику, их роль в прогнозировании течения мигрени и оценке риска развития осложнений, а также коррекции фармакотерапевтических подходов.

Методика. Для поиска данных в базах MEDLINE, SCOPUS и Web of Science использованы поисковые запросы: *MTHFR*, мигрень, патофизиология, гипергомоцистеинемия, таргетная терапия.

Ключевые слова: метилентетрагидрофолат-редуктаза; ген *MTHFR*; мигрень; патофизиология; гипергомоцистеинемия; таргетная терапия

Для цитирования: Тадтаева З.Г., Яковлева Е.Е., Амелин А.В. Полиморфизм гена фолатного обмена метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR*) и гипергомоцистеинемия при мигрени. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(4): 109-115.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.109-115

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Тадтаева З.Г., Яковлева Е.Е., Амелин А.В.; сбор и обработка материала – Тадтаева З.Г., Яковлева Е.Е., Амелин А.В.; подготовка иллюстративного материала – Тадтаева З.Г., Яковлева Е.Е., Амелин А.В.; написание текста – Тадтаева З.Г., Яковлева Е.Е., Амелин А.В.; редактирование – Тадтаева З.Г., Яковлева Е.Е., Амелин А.В.

Для корреспонденции: Яковлева Екатерина Евгеньевна, канд. мед. наук, клинический фармаколог, ассистент каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины, e-mail:eeiakovleva@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.03.2021

Принята к печати 02.11.2021

Опубликована 20.12.2021

Tadtaeva Z.G.¹, Yakovleva E.E.^{1,2}, Amelin A.V.³

Polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) folate metabolism gene and hyperhomocysteinemia in migraine

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya St. 2, Saint Petersburg 194100, Russian Federation;

²Institute of Experimental Medicine, Akad. Pavlova St. 12, Saint Petersburg 197376, Russian Federation;

³Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, L'va Tolstogo St. 6-8, Saint Petersburg 197022, Russian Federation

The review discusses the role of polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) folate metabolism gene responsible for hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of migraine. Data on the polymorphism of the folate cycle gene C677 and

homocysteine metabolism are presented. The pathogenetic mechanism of migraine associated with proinflammatory, procoagulant properties of homocysteine and with the activation of oxidative stress, endothelial dysfunction, and neurogenic inflammation related with increased concentrations of homocysteine is described. Prospects and social significance of implementing data of genetic research into clinical practice are discussed. Included is the role of genetic research in predicting the course and complications of migraine, in assessment of risk for complications, and in pharmacotherapeutic approaches to migraine treatment.

Methods. MEDLINE, SCOPUS and Web of Science databases were used to search for data: MTHFR, migraine, pathophysiology, hyperhomocysteinemia, targeted therapy

Key words: methylenetetrahydrofolate reductase; *MTHFR*; migraine; folate cycle genes; homocysteine; hyperhomocysteinemia; targeted therapy

For citation: Tadtavaeva Z.G., Yakovleva E.E., Amelin A.V. Polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) folate metabolism gene and hyperhomocysteinemia in migraine *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(4): 109-115. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.109-115

Authors' contribution: concept and design of the study -Tadtavaeva Z.G., Yakovleva E.E., Amelin A.V.; collection and processing of material – Tadtavaeva Z.G., Yakovleva E.E., Amelin A.V.; preparation of illustrative material – Tadtavaeva Z.G., Yakovleva E.E., Amelin A.V.; writing of the text – Tadtavaeva Z.G., Yakovleva E.E., Amelin A.V.; editing – Tadtavaeva Z.G., Yakovleva E.E., Amelin A.V.

For correspondence: Ekaterina Yakovleva, PhD, clinical pharmacologist, assistant of the Department of Pharmacology with the course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics of the St.Petersburg State Pediatric Medical University, researcher of the Department of Neuropharmacology S.V. Anichkov of the Institute of Experimental Medicine (St.Petersburg, Russia), e-mail: eeiakovleva@mail.ru

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

Financing. The study had no sponsorship.

Information about the authors:

Yakovleva E.E., <https://orcid.org/0000-0002-0270-0217>

Received 26.03.2021

Accepted 02.11.2021

Publised 20.12.2021

Введение

Изучение наследственности при многих заболеваниях и фармакогенетическое тестирование в настоящее время становятся основой персонализированной медицины и активно внедряются в клиническую практику, помогая повысить эффективность и безопасность лечения и точнее прогнозировать его результат.

Одним из заболеваний, в развитии которого важная роль принадлежит наследственности, является мигрень – хроническое пароксизмальное заболевание мозга с характерными повторяющимися приступами сильной головной боли [1, 2]. Распространённость мигрени в различных странах мира в среднем составляет 12-15% среди взрослого населения. Женщины страдают мигренью чаще, чем мужчины примерно в 3 раза. Согласно данным исследования «Глобальное Бремя Болезней» (Global Burden of Disease Study (GBD), 2015), эта неврологическая патология занимает 4-е место среди причин нетрудоспособности у лиц обоих полов и всех возрастов [3].

Патогенез мигрени сложен и предполагает тесную взаимосвязь между нейрофизиологическими и нейрохимическими процессами, развивающимися в центральной и периферической нервной системе в результате взаимодействия внешних и генетических фак-

торов. У детей и подростков мигрень является одной из наиболее частых причин головной боли и может дебютировать в возрасте до 3 лет в виде, так называемых, периодических эквивалентов мигрени, проявляющихся не головной болью, а приступами головокружения, кишечными коликами, которые в более позднем детском и подростковом возрасте могут трансформироваться в типичные приступы мигрени [4, 5]. Эпидемиологические исследования среди детей младшего возраста до 7 лет свидетельствуют, что более 2,5% из них (чаще мальчики) страдают от периодических приступов мигренозной головной боли. При переходе в пубертатный период встречаемость мигрени значительно возрастает у девочек, достигая 15% распространенности к 15-летнему возрасту. Показано, что у большинства детей с мигренью, как минимум, один из родителей страдает данным заболеванием [6, 7].

Эпидемиологические данные у детей и семейная представленность болезни косвенным образом свидетельствуют о генетической предрасположенности мигрени. В восемнадцатом веке одним из первых важную роль семейной наследственности в развитии мигрени отметил Tissot (1790). За последние два столетия проведено множество исследований, доказывающих повышенный риск развития мигрени у родственников

пробанда [8]. Наиболее важным доказательством роли генетических факторов в патогенезе мигрени являются результаты молекулярно-генетических исследований по идентификации ряда генов-кандидатов и изучению их ассоциаций с риском развития мигрени [8, 9]. Основные исследования в этой области знаний связаны с изучением генов, регулирующих нейрональную и сосудистую функции. Наиболее изученным является полиморфизм *C677T* в гене, кодирующем фермент 5,10-метилтен-тетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*). Установлено, что мутации в гене *MTHFR* приводят к развитию гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и регулируют широкий спектр биохимических реакций в фолатном и метиониновом обмене, обеспечивающих превращение гомоцистеина (ГЦ) в метионин.

Гомоцистеин в организме. Уровень ГЦ определяется процессами реметилирования и транссульфирования, для правильного функционирования которых необходима достаточная концентрация витаминов B_1 , B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты, являющихся коферментами этих процессов. Избыток ГЦ подвергается катаболизму при помощи фолиевой кислоты и цианкобаламина [10–13].

Процесс реметилирования ГЦ с образованием метионина осуществляется с помощью фермента метионинсинтазы, кофактором которого является витамин B_{12} . Фермент метилентетрагидрофолатредуктаза катализирует образование 5-метилентетра—гидрофолата

(активной формы фолиевой кислоты) из 5,10-метилентетрагидрофолата, необходимого для инициирования цикла метионина. Из метионина при участии АТФ и метионин-аденозилтрансферазы образуется S-аденозилметионин (SAM), который является универсальным донором метильной группы в организме. Оба цикла имеют важное значение в биосинтезе липидов, нуклеотидов и белков [14]. Кроме того, SAM играет важную роль в метилировании ДНК. Затем SAM деметилируется до S-аденозилгомоцистеина (SAH), который преобразуется обратно в гомоцистеин и вновь вступает в цикл передачи метильной группы (**рис. 1**).

В процессе транссульфирования ГЦ связывается с серином с образованием цистатиона, катализируемого цистатион-β-синтазой. Далее цистатион гидролизруется до цистеина, из которого образуются таурин, глутатион и неорганические кислоты. Учитывая, что в метаболизме ГЦ обязательным является участие фолиевой кислоты, пиридоксина и цианкобаламина, недостаток этих витаминов может приводить к гипергомоцистеинемии [15].

Клиническое изучение нарушений обмена гомоцистеина началось в середине прошлого столетия, когда в 1962 г. был описан синдром гомоцистеинурии, связанный с дефицитом фермента цистатионинсинтазы. В клинической картине наблюдались умственная отсталость, деформации костей, смещение хрусталика,

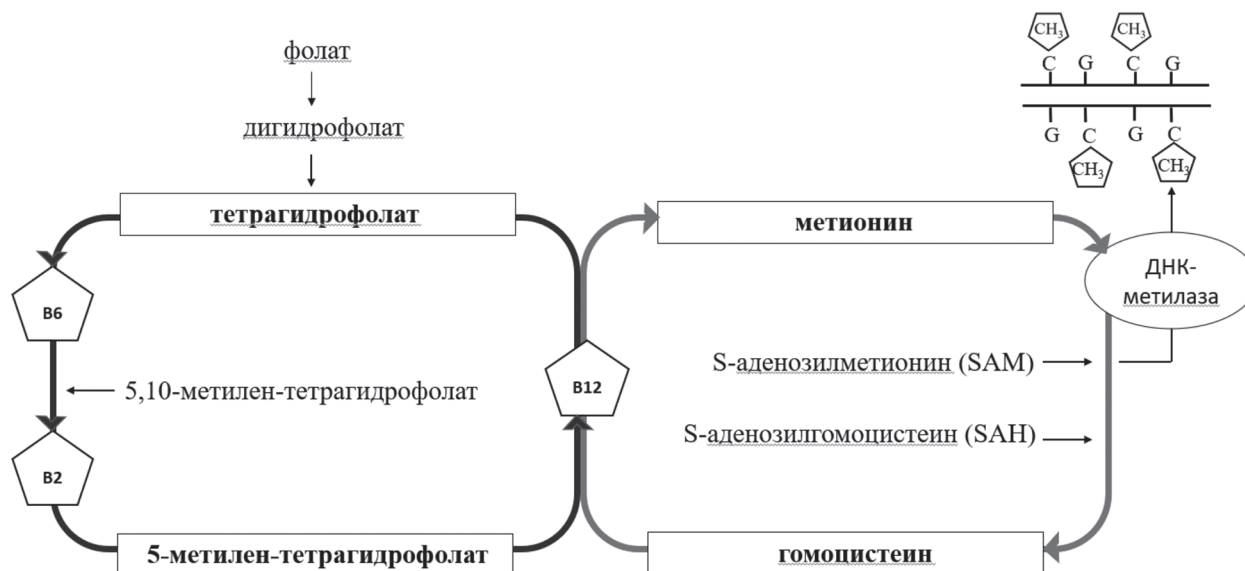


Рис. 1. Метаболизм гомоцистеина.

Fig. 1. Homocysteine metabolism.

прогрессирующие нарушения функции сердечно-сосудистой системы и высокая частота тромбоэмболий. В 1969 г. К. McCully, наблюдая детей с высоким уровнем гомоцистеина крови, впервые отметил, что у них рано возникают тяжелые формы атеросклеротического и тромбогенного поражения сосудов и было впервые высказано предположение о том, что высокий уровень гомоцистеинемии является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [16, 17].

Роль гипергомоцистеинемии при мигрени. Генетически обусловленная гипергомоцистеинемия может являться ключевым многокомпонентным звеном патогенеза мигрени, включающим дисфункцию эндотелия сосудов, изменение коагуляционных свойств крови и спонтанное возбуждение клеток тройничного нерва. Доказательством наличия дисфункции эндотелия при мигрени является обнаружение в крови маркеров повреждения эндотелия: повышенной активности фактора Виллебранда, эндотелина-1, повышение внутрисосудистой активности тромбоцитов, снижение концентрации естественных антикоагулятов, включая антитромбин III, протеины C и S. Полагают, что биохимической основой гипергомоцистеинемии является окислительный стресс – окислительное повреждение эндотелия в результате снижения синтеза монооксида азота (NO), являющегося одним из главных дилататоров и антиагрегантов [18]. Оксид азота принимает участие в физиологических про-

цессах, имеющих ключевое значение при многих заболеваниях, включая мигрень. NO активирует матриксные металлопротеиназы, влияющие на развитие распространяющейся корковой депрессии и нарушение гематоэнцефалического барьера. Увеличение маркеров окислительного стресса (продуктов перекисного окисления липидов и нитрат/нитрита в моче) обнаружены у пациентов с мигренью во время приступа мигрени и в межприступном периоде по сравнению с контрольной группой. Активация тригеминоваскулярного комплекса приводит к нейрогенному воспалению, расширению кровеносных сосудов и формированию ноцицептивного потока [19]. Повышение уровня ГЦ может повреждать нейроны, вызывая изменения в ДНК, активировать проапоптотические факторы, а также влиять на активацию клеток тройничного нерва – один из основных нейрогенных факторов в патогенезе мигрени [20]. В эксперименте показано значительное увеличение активности нейронов тройничного нерва, отвечающих за болевое восприятие при введении D,L-гомоцистеиновой кислоты – вещества сходного по действию с гомоцистеином [21].

ГЦ и его метаболиты могут выступать в роли агонистов NMDA-глутаматных рецепторов, которые, как полагают, участвуют в формировании феномена кортикальной распространяющейся депрессии, являющейся нейрофизиологическим паттерном мигренозной ауры [20, 22]. На **рис. 2** представлена схема гипотетиче-

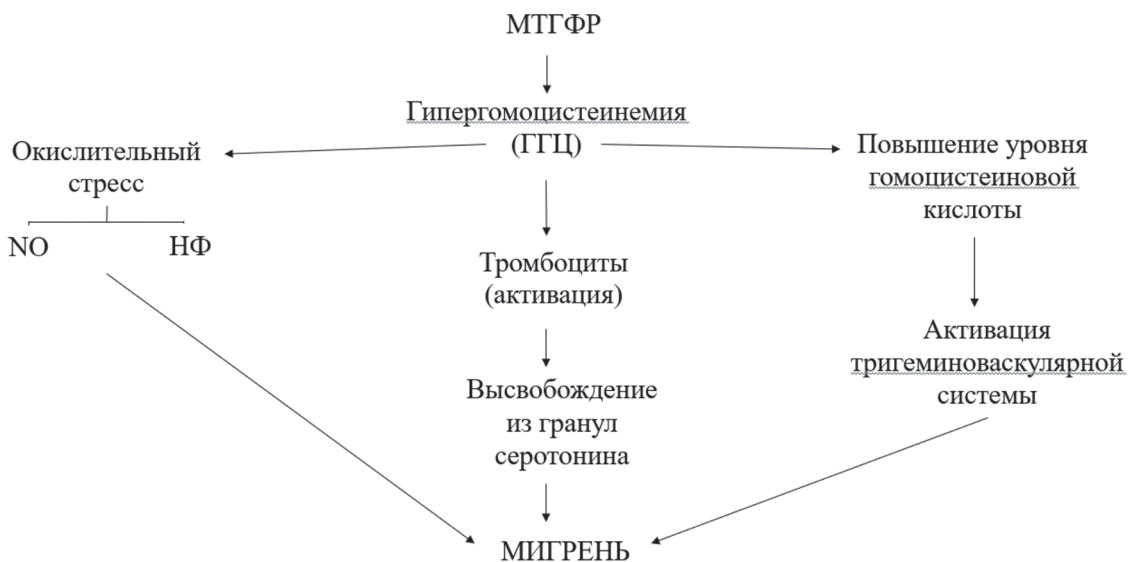


Рис. 2. Роль генетически обусловленной гипергомоцистеинемии в развитии мигрени[23]. МТГФР – метилентетрагидрофолат-редуктаза; NO – монооксид азота; НФ – нуклеарный фактор

Fig. 2. Role of genetically determined hyperhomocysteinemia in the development of migraine[23]. MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; NO, nitric monoxide; NF, nuclease factor.

ского участка гена *MTHFR* и гипергомоцистеинемии в развитии мигрени.

Полиморфизм C677T гена *MTHFR* при мигрени. *MTHFR* является ключевым ферментом фолатного цикла, который участвует в превращении фолиевой кислоты в ее активную форму 5-метилтетрагидрофолат. Ген *MTHFR* у человека расположен на коротком плече первой хромосомы (1p36.22), состоит из 11 экзонов, кодирует белок из 656 аминокислотных остатков. В настоящее время известно несколько десятков мутаций *MTHFR*. Наиболее изучена точечная мутация (миссенс-мутация) *C677T*, которая ведет к замене валина на аланин в данном ферменте и снижению его термолабильности на 35% при гетерозиготном генотипе СТ и на 70% — при гомозиготном ТТ варианте. Наличие этой мутации приводит к повышению уровня гомоцистеина в крови и снижению уровня фолиевой кислоты.

В 2000 г. в Японии Н. Кова и соавт. впервые изучили распространенность генетического варианта *MTHFR C677T* при мигрени [24]. Исследователи установили, что частота гомозиготного генотипа ТТ у пациентов с мигренью была достоверно выше (20,3% и 9,6% соответственно), а при мигрени с аурой значительно выше (40,9%), по сравнению с контрольной группой. Дальнейшие молекулярно-генетические исследования показали ассоциацию гомозиготного ТТ-генотипа *MTHFR* как при обеих формах мигрени (с аурой и без ауры), так и только при мигрени с аурой. Однако в ряде других исследований данная ассоциация подтверждена не была [25-29].

В ряде мета-анализов масштабных генетических исследований с участием 9 тысяч пациентов с мигренью и 27 тысяч пациентов контрольной группы подтверждена достоверная ассоциация Т-аллельного варианта *MTHFR C677T* для мигрени с аурой [30-32]. Установлена ассоциация гомозиготного гена *MTHFR* с клиническими характеристиками мигрени: односторонней локализацией боли и усилением головной боли при физической нагрузке [33]. Кроме того, выявлено влияние полиморфизма *C677T* гена *MTHFR* на некоторые электрофизиологические показатели. Так, у пациентов с гомозиготным ТТ-генотипом отмечались достоверно более высокая средняя амплитуда зрительного потенциала и более низкая габикуация контингентного отклонения, по сравнению с носителями аллелей 677Т и 677С [27]. Выявленные электрофизиологические изменения связывают с повышением корковой возбудимости, обусловленной ГГЦ. Исследования отечественных авторов также демонстрируют ассоциацию определенных аллельных вариантов гена *MTHFR* с мигре-

ню и указывают на значимую роль биохимического цикла фолатов и метаболизма гомоцистеина при мигрени. В работе З.Г. Тадтаевой и соавт. (2007) изучена распространённость полиморфизма *C677T* гена *MTHFR* в общей группе мигрени и при мигрени с аурой, по сравнению со здоровой популяцией детей Северо-Запада России. При этом установлено увеличение частоты гомозиготного носительства аллеля 677Т более, чем в 2 раза, по сравнению с контрольной группой. Проанализировано влияние генотипа фермента *MTHFR* на уровень гомоцистеина при мигрени у детей. Выявлен наследственный дефект гена *MTHFR* в 53,3% изученных случаев. Гомозиготный ТТ генотип, являющийся важной детерминантой повышения уровня гомоцистеина плазмы, определялся у 16,6% детей, страдающих мигренью с аурой, а значения гомоцистеина плазмы при мигрени с аурой достоверно превышали таковые показатели в группе сравнения ($p < 0,05$) [23]. В исследовании Ю.Э. Азимовой и соавт. (2020) проанализированы все гены, кодирующие ферменты фолатного цикла, и установлено, что 4 из них (*MTHFD1*, *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*) можно рассматривать как значимые ассоциированные маркёры мигрени [34].

Существуют обоснованные предположения, что полиморфизм гена *MTHFR* может объяснять коморбидность мигрени и цереброваскулярных заболеваний [35-37]. В ряде исследований доказано, что повышение уровня ГЦ плазмы ассоциируется с увеличением риска ишемического инсульта [38-40]. В настоящее время не получено доказательств влияния Т-аллеля гена *MTHFR* на риск развития субклинических очагов в белом веществе головного мозга, нередко наблюдаемых у пациентов с мигренью, однако риски поражения головного мозга при гипергомоцистеинемии у пациентов с мигренью, по мнению некоторых исследователей, остаются высокими. Это обусловлено провоспалительными, прокоагулянтными свойствами гомоцистеина, активацией процессов окислительного стресса, эндотелиальной дисфункцией и нейрогенным воспалением при повышении концентрации данной аминокислоты [41].

Заключение

Таким образом, имеющиеся литературные данные значительно расширяют представление о патогенезе мигрени. На основе оценки генетической гетерогенности и нейробиохимических показателей у конкретного больного можно спрогнозировать особенность течения мигрени, риск развития церебро-васкулярных осложнений, а также сформировать эффектив-

ные и безопасные фармакотерапевтические подходы к лечению мигрени.

Литература

(п.п. 3-5; 8-11; 13-16; 19-21; 26-33; 35; 36; 39-41 см. References)

- Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. *Мигрень (патогенез, клиника, лечение)*. СПб.; 2001.
- Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. *Мигрень*. М.; 2011.
- Рачин А.П., Юдельсон Я.Б., Сергеев А.В. Эпидемиология хронической ежедневной головной боли у детей и подростков. *Боль*. 2004; 2(3): 27-30.
- Сергеев А.В., Екушева Е.В. Мигрень у детей. Особенности диагностики и современные возможности терапии. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018; 2: 26-32.
- Пизова Н.В., Пизов Н.А. Гипергомоцистеинемия и ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2017; 10: 12-6.
- Тадтаева З.Г. Гипергомоцистеинемия (ГГц) при мигрени у детей (обзор). *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2012; 7(2): 721-9.
- Петрищев Н.Н. *Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции*. СПбИИЦВМА; 2007.
- Носкова Т.Ю., Шведков В.В., Красников А.В., Шабалина А.А., Костырева М.В., Абаймов Д.А. и др. Гипергомоцистеинемия и поражение белого вещества головного мозга у больных эпилепсией: анализ двух случаев. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018; S3: 97-9. <https://doi.org/10.17816/bm-ma13223>
- Тадтаева З.Г., Кацадзе Ю.Л. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы, гипергомоцистеинемия и возможности ее медикаментозной коррекции при мигрени у детей. *Казанский медицинский журнал*. 2007; 88(1): 16-20.
- Тадтаева З.Г. Генетика мигрени. Обзор литературы. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2013; 11(1):7 0-80.
- Азимова Ю.Э., Климов Е.А., Наумова Е.А., Кокаева З.Г., Зайцева А.И., Кондратьева Н.С. и др. Сочетанные генотипы генов, кодирующих белки холинэргической системы и ферменты фолатного цикла в значительной степени связаны с мигренью. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64: 5-1.
- Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., Климов Е.А. Генетика мигрени. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008; 2(1): 41-6.
- Пизова Н.В., Пизов Н.А. Гипергомоцистеинемия и ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2017; 10: 12-6.
- Victor T.W., Hu X., Campbell J.C., Buse D.C., Lipton R.B. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010;30(9):1065-1072. <https://doi.org/10.1177/0333102409355601>
- Elser J.M., Woody R.C. Migraine headache in the infant and young child. *Headache*. 1990; 30(6):366-368. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1990.hed30063.x>
- Rachin A.P., Yudel'sonYa.B., SergeevA.V. Epidemiology of chronic daily headache in children and adolescents. *Bol'*. 2004; 2(3): 27-30. (In Russian)
- Sergeev A.V., Ekusheva E.V. Migraine in children. Features of diagnostics and modern possibilities of therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2018; 2: 26-32
- De Vries B., Frants R., Ferrari M. Molecular genetics of migraine. *Hum. Genet*. 2009; 126: 115-132. <https://doi.org/10.1007/s.00439-009-0684-z>
- Joutel A., Boussier M.G., Bioussie V., Labauge P., Chabriat H., Nibbio A. et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat. Genet*. 1993; 5:40-45. <https://doi.org/10.104/j.1468-2982.1996.1603135-3.x>
- Champe P., Harvey R. *Biochemistry. Lippincott's Illustrated Reviews*. 4th edit. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2008; 261-276.
- McCully K.S. Chemical Pathology of Homocysteine. Excitotoxicity, Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Inflammation. *Ann-Clin. Lab. Sci*. 2009; 39(3):219-232.
- Pizova N.V., Pizov N.A. Hyperhomocysteinemia and ischemic stroke. *MeditsinskiySovet*. 2017; 10: 12-16.
- Dietrich-Muszalska A., Malinowska J., Olas B., Glowacki R., Bald E., Wachowicz B., et al. The oxidative stress may be induced by the elevated homocysteine in schizophrenic patients. *Neurochem. Res*. 2012; 37(5):1057-1062. <https://doi.org/10.1007/s.11064-012-0707-3>.
- Froese D.S., Kopec J., Rembeza E., Bezerra G.A., Oberholzer A.E., Suormala T. et al. Structural basis for the regulation of human 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase by phosphorylation and S-adenosylmethionine inhibition. *Nat. Commun*. 2018; 9(1): 2261. <https://doi.org/10.1038/s.41467-018-04735-2>
- Tufkova S., Paskaleva D., Sandeva M. Acute exogenous intoxications and homocysteine *Folia Medica*. 2020; 62: 519-524. <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e49220>
- Mudd S., Finkelstein J., Irreverre F., Laster L. Homocystinuria: An enzymatic defect. *Science*. 1964; 143: 1443-45. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.143.3613.1443>
- Tadtaeva Z.G. Hyperhomocysteinemia (HHc) in migraine in children (review). *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2012; 7(2): 721-9. (In Russian)
- Petrishchev N.N. *Endothelial dysfunction. Pathogenetic significance and methods of correction*. Sankt Peterburg; 2007. (In Russian)
- Van de Ven R.C.G., Kaja S., Plomp J. Genetic Models of migraine. *Arch. Neurol*. 2007; 64: 643-6. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.5.643>
- Abushik P.A., Niitykoski M., GiniatullinaR., Shkirzyanova A., Bart G., Fayuk D. et al. The role of NMDA and mGluR5 receptors in calcium mobilization and neurotoxicity of homocysteine in trigeminal and cortical neurons and glial cells. *J. Neurochem*. 2014; 129: 264–274. <https://doi.org/DOI:10.1111/jnc.12615>
- Lea R.A., Ovaric M., Sundholm J., MacMillan J., Griffiths L.R. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences

References

- Amelin A.V., Ignatov Yu.D., Skoromets A.A. *Migraine (pathogenesis, clinical picture, treatment [Migren' (patogenez, klinika, lechenie)]*. Sankt Peterburg; 2001. (In Russian)
- Tabeeva G.R., Yakhno N.N. *Migraine. [Migren]*. Moscow; 2011. (In Russian)
- Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. *Lancet Neurol*. 2017;16: 877- 897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5)

- susceptibility to migraine with aura. *BMC Medicine*. 2004; 2: 3. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-2-3>
22. Noskova T.Yu., Shvedkov V.V., Krasnikov A.V., Shabalina A.A., Kostyreva M.V., Abaimov D.A., et al. Hyperhomocysteinemia and brain white matter lesion in patients with epilepsy: an analysis of two cases. *VestnikRossiyskoyvoenno-meditsinskoyakademii*. 2018; S3: 97-99. <https://doi.org/10.17816/bmma13223>. (In Russian)
 23. Tadtava Z.G., Katsadze Yu.L. Polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene, hyperhomocysteinemia, and the possibility of its drug correction in migraine in children. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 88 (1): 16-20. (In Russian)
 24. Kowa H., Yasui K., Takeshima T. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am. J. Med. Genet*. 2000; 96: 762-764. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20001\)96:6<762::aid-ajmg12>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20001)96:6<762::aid-ajmg12>3.0.co;2-x)
 25. Tadtava Z.G. Genetics of migraine. Literature review. *Vestnik-Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2013; 11(1): 70-80. (In Russian)
 26. Kaunisto M.A., Kattela M., Hämläinen E. Testing of variants of the MTHFR and EDR1 genes in 1798 Finnish individuals fails to conform the association with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2006; 26:1462-1472. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.1228.x>
 27. Lea R.A., Ovcarić M., Sundholm J., MacMillan J., Griffiths L.R. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC Medicine*. 2004; 2: 3. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-2-3>.
 28. Ligthart L., de Vries B., Smith A.V., Ikram M.A., Amin N., Hottenga J.-J. Meta-analysis of genome-wide association for migraine in six population-based European cohorts. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19(8):901-907. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.48>
 29. Milutinovic S., D'Alessio A.C., Detich N. Valproate induces widespread epigenetic reprogramming which involves demethylation of specific genes. *Carcinogenesis*. 2007; 28:560-571. <https://doi.org/10.1093/carcin/bg1167>
 30. Rubino E., Ferrero M., Rainero I. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with migraine: a meta-analysis. *Cephalalgia*. 2009; 29: 818-825. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01400.x>
 31. Samaan Z., Gaysina D., Cohen-Woods S., Craddock N., Jones L., Korszun A. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (MTHFR C677T) and migraine: a case control study and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2011; 11: 66. <https://doi.org/10.1177/0333102416638520>
 32. Schürks M., Rist P.M., Kurth T. MTHFR 677C/T and D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2009; 50: 588-599. <https://doi.org/10.1111/head.12798>
 33. Liu A., Menon S., Colson N.J., Quinlan S., Cox H., Peterson M. et al. Analysis of the MTHFR C677T variant with migraine phenotypes. *BMC Res Notes*. 2010; 3:213. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-3-213>.
 34. Azimova Yu.E., Klimov E.A., Naumova E.A., Kokaeva Z.G., Zaytseva A.I., Kondrat'eva N.S., i dr. Combined genotypes of genes encoding proteins of the cholecystokinergic system and folate cycle enzymes are largely associated with migraine. *Patologicheskayafiziologiya i eksperimental'nayaterapiya*. 2020; 64: 5-14. (In Russian)
 35. Hademenos G., Alberts M., Award I., Mayberg M., Shephard T., Jagoda A., et al. Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. *Neurology*. 2001; 56 (8): 125 <https://doi.org/10.1212/WNL.56.8.997>
 36. Moschiano F., D'Amico D., Ciusani E., Erba N., Rigamonti A., Schieroni F. et al. Coagulation abnormalities in migraine and ischaemic cerebrovascular disease: a link between migraine and ischaemic stroke. *Neurol. Sci*. 2004; 25 (suppl.3.):126-128. <https://doi.org/10.1001/s10072-004-0269-5>
 37. Azimova Yu.E., Tabeeva G.R., Klimov E.A. Genetics of migraine. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2008; 2(1): 41-46. (In Russian)
 38. Pizova N.V., Pizov N.A. Hyperhomocysteinemia and ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet*. 2017; 10: 12-16. (In Russian)
 39. Zhong C., Xu T., Peng Y., Wang A., Wang J., Peng H. et al. Plasma Homocysteine and Prognosis of Acute Ischemic Stroke: a Gender-Specific Analysis From CATIS Randomized Clinical Trial. *Mol Neurobiol*. 2017; 54(3): 2022-2030. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9799-0>;
 40. Han L., Wu Q., Wang C., Hao Y., Zhao J., Zhang L. et al. Homocysteine, Ischemic Stroke, and Coronary Heart Disease in Hypertensive Patients: A Population-Based, Prospective Cohort Study. *Stroke*. 2015; 46: 1777-1786. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.056>
 41. De Tommaso M., Difruscolo O., Sardaro M., Libro G., Pecoraro C., Serpino C. et al. Influence of MTHFR genotype on contingent negative variation and MRI abnormalities in migraine. *Headache*. 2007; 47: 253-265. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00690.x>

Сведения об авторах:

Тадтаева Зара Григорьевна, доктор мед. наук, проф. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, невролог многопрофильного центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, e-mail: tadtava2003@mail.ru;

Яковлева Екатерина Евгеньевна, канд. мед. наук, клинический фармаколог, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; научный сотрудник лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины, e-mail: eeiakovleva@mail.ru;

Амелин Александр Витальевич, доктор мед. наук, профессор кафедры неврологии, Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, e-mail: avamelin@mail.ru