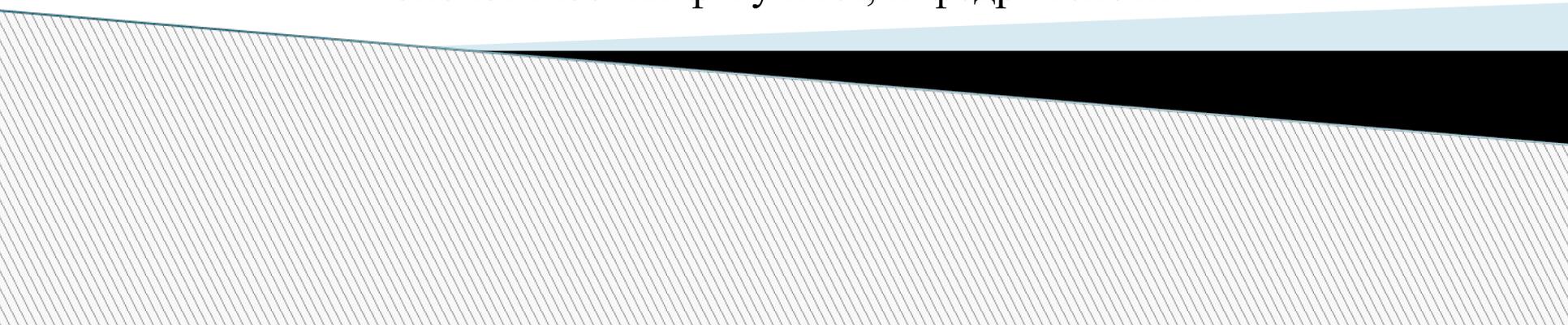


**Исследования полиморфизма гена,
кодирующего рецептор
холецистокинина 1-го типа
у жителей Москвы**

Кондратьева Н.С.

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
биологический факультет, кафедра генетики





МИГРЕНЬ

- Неврологическое заболевание, наиболее частым и характерным симптомом которого являются эпизодические или регулярные сильные и мучительные приступы головной боли в одной (редко в обеих) половине головы
- Зачастую боли предшествует короткая «аура» (зрительные, речевые нарушения, боли в животе и др.)
- Чаще возникает у женщин

- Приступ может провоцироваться стрессом, усталостью, алкоголем и др.
- Частота возникновения – от 1 раза в год до 2 и более в неделю
- В ходе многочисленных исследований было доказано, что к развитию мигрени имеется четкая генетическая предрасположенность.



Диагностические критерии мигрени с аурой и без ауры

Мигрень без ауры

Не менее 5 приступов, соответствующих критериям:

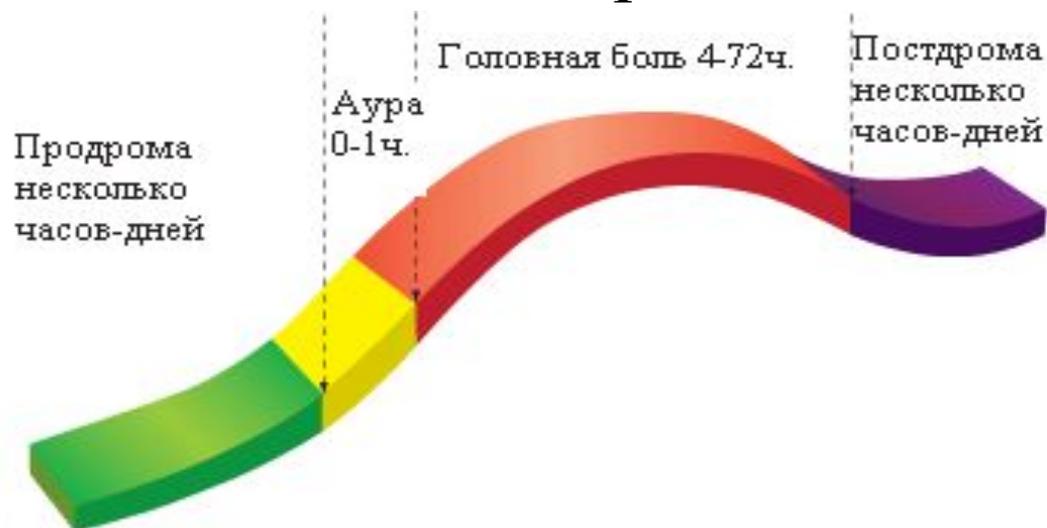
- ❑ Головная боль длительностью от 4 до 72 часов
- ❑ Как минимум, два из признаков:
 - 1. Односторонняя локализация боли
 - 2. Пульсирующий характер
 - 3. Интенсивность от средней до тяжелой
 - 4. Усиливается при физических нагрузках
- ❑ Сопровождается хотя бы одним из следующих симптомов:
 - 1. Тошнота и/или рвота
 - 2. Фотофобия и фонофобия
- ❑ Отсутствие явных симптомов органического поражения мозга

Мигрень с аурой

Не менее двух приступов, соответствующих критериям:

- ❑ Наличие не менее трёх из четырёх следующих условий:
 - 1. Одного или больше полностью обратимых симптомов ауры
 - 2. Последовательное развитие симптомов ауры.
 - 3. Длительность симптомов ауры не превышает 60 минут.
 - 4. Головная боль может наступать перед или одновременно с аурой.
- ❑ Отсутствие явных симптомов органического поражения мозга

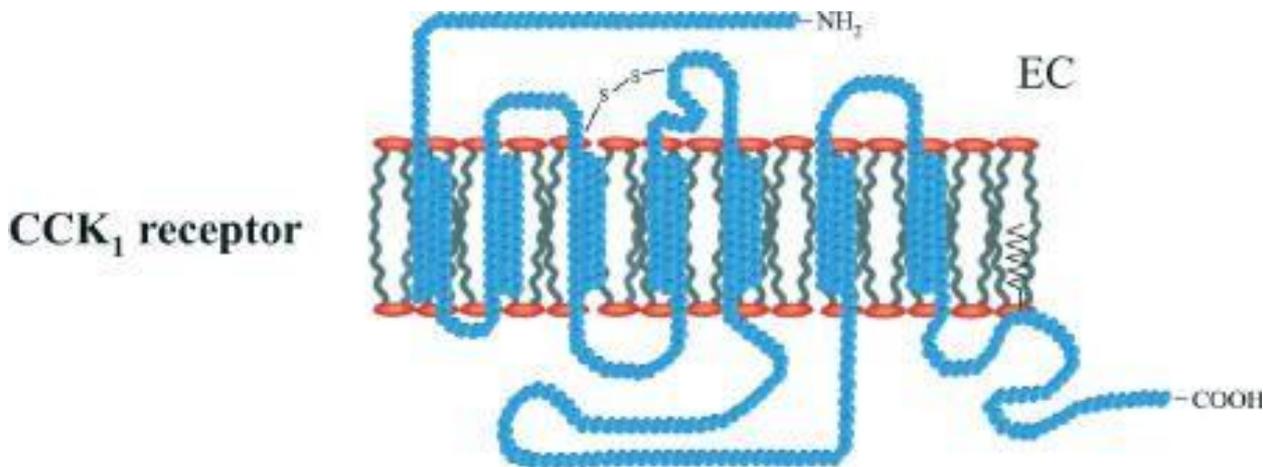
Фазы мигрени



- I - нарушение концентрации внимания, зевота, усталость и чувствительность к свету и звуку.
- II - Зрительные иллюзии в виде искр или вспышек, вслед за которыми часто появляются слепые или темные пятна той же формы, что и предшествующие им яркие галлюцинации.
- III - Мучительная боль, сопровождающаяся чувствительностью к свету и звукам, тошнотой и рвотой; нередко боль охватывает половину головы
- IV - Сохранение болезненной чувствительности к свету и движению, а также сонливость, усталость и затрудненное концентрирование внимания; некоторые пациенты описывают это состояние или фазу «зомби».

Рецептор холецистокинина 1-го типа (ССК1R)

- рассматривается, как один из кандидатов, предположительно вовлеченных в процесс развития мигрени
- метаботропные рецепторы второго типа, их структура представляет собой 7 трансмембранных α -спиралей.
- ССК1R рецепторы локализованы в центральных областях мозга человека
- регулирует выброс бета-эндорфина и дофамина (дофаминергическая система снижает нейрональную возбудимость и регулирует церебральный кровоток)



Ген *CCK1R*

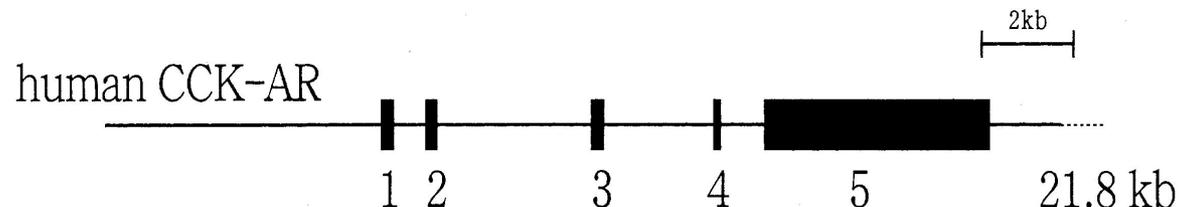
У человека ген *CCK1R* локализован на хромосоме 4 и состоит из 5 экзонов.

Наиболее значимые однонуклеотидные замены гена *CCK1R*

- В промоторной области обнаружены две инвариантные позиции (-81A/G) и (-128G/T)

В ходе исследований установлено:

- Достоверное увеличение частоты -81G и -128T аллелей у пациентов, страдающих паническим расстройством и шизофренией по сравнению с контролем (Miyasaka et al., 2004, 2007; Tachikawa et al., 2001)
- Наличие аллелей -81G и -128T коррелирует со снижением показателя IQ (Shimokata et al., 2005)
- В интроне 1 гена *CCK1R* обнаружена замена 984 T/C. Мутация лежит на границе интрона 1 и экзона 2.
 - Установлено, что встречаемость аллеля 984T выше у пациентов, страдающих шизофренией, по сравнению с контролем (Tachikawa et al., 2000, 2001; Koefoed et al., 2009 – только у мужчин). Однако, группа исследователей из Японии (Minato et al., 2007), не обнаружила никакой зависимости.
 - Показана ассоциация аллеля 984T с развитием панического расстройства у больных женского пола (Koefoed et al., 2010).

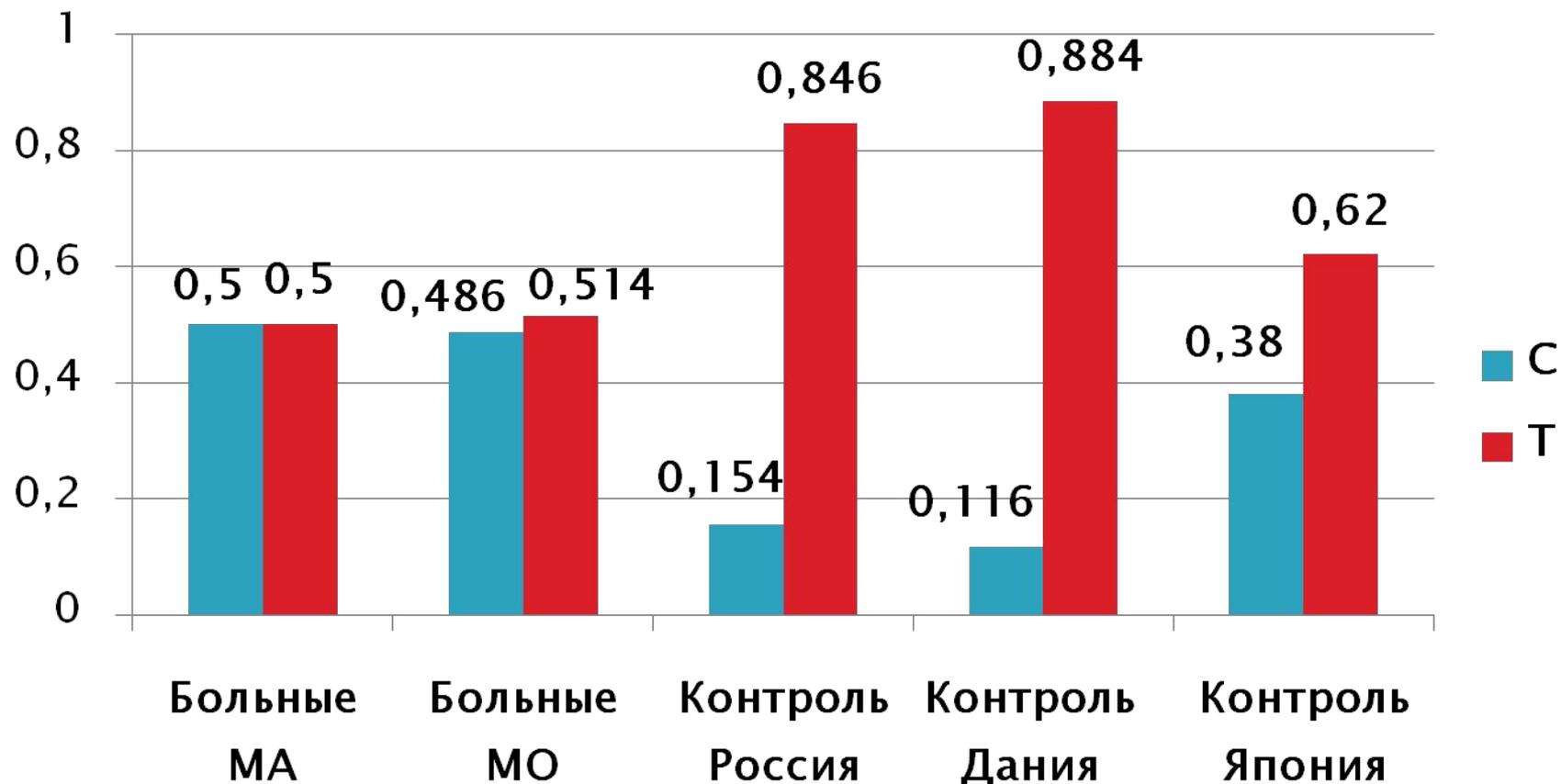


Целью данного исследования явилось изучение частот встречаемости трёх однонуклеотидных замен в гене *ССК1R* на выборке пациентов из Москвы и Московской области, страдающих мигренью (мигрень с аурой=15, мигрень без ауры=108; образцы предоставлены отделом клинической неврологии ММА им. И.М. Сеченова) и случайной выборке (n=198, образцы с московской станции переливания крови).

Работа проведена с использованием стандартных молекулярно-биологических методов (ПЦР, ПДРФ, электрофорез) и популяционно-статистических методов обсчета полученных данных.

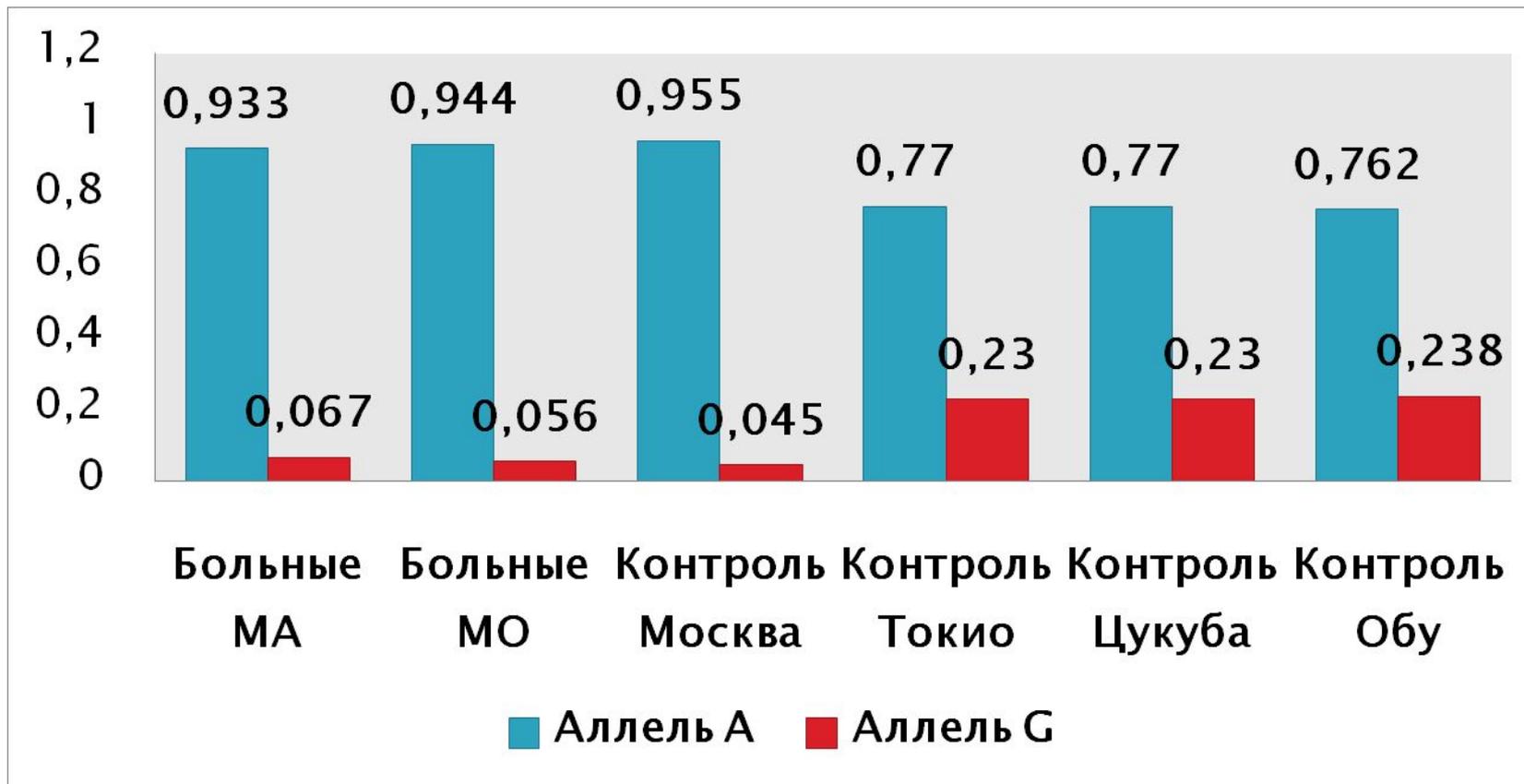


Частоты встречаемости SNP 984T/C в гене CCK1R в выборке пациентов с диагнозом мигрень и контрольной выборке



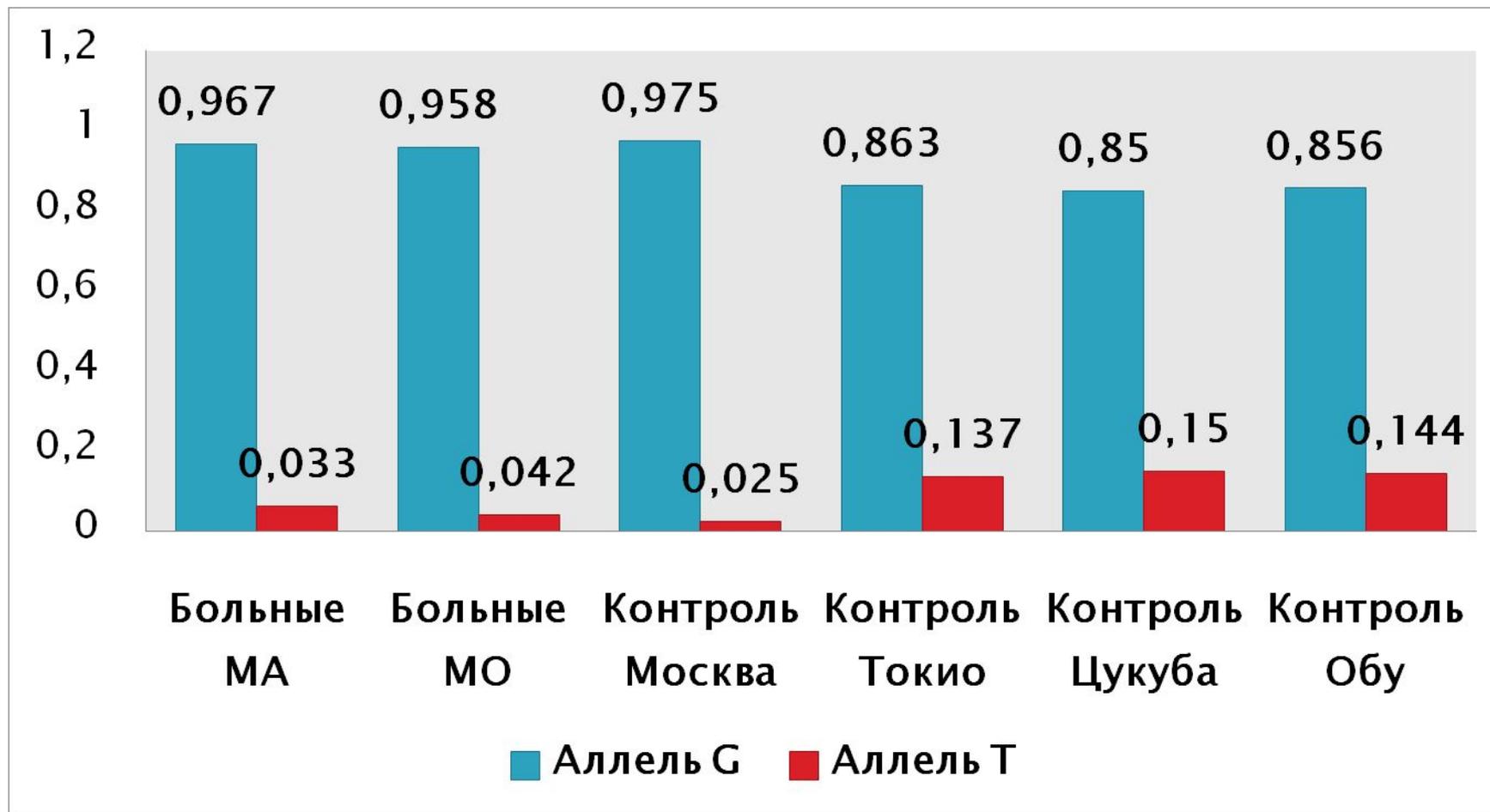
Сравнение частот аллелей в выборке больных и условно-здоровых позволило выявить статистически достоверное увеличение частоты 984С аллеля у пациентов, страдающих мигренью (без ауры $\chi^2 = 77,97$ и с аурой $\chi^2 = 22,77$; $p \leq 0,05$)

Частоты встречаемости SNP (-81 A/G) в гене CCK1R в выборке пациентов с диагнозом мигрень и контрольной выборке



Сравнение частот аллелей у больных и контроля не выявило статистически значимых отличий по группам $\chi^2=0,28$ и без групп $\chi^2=0,31$, $p \leq 0,05$.

Частоты встречаемости SNP (-128G/T) в гене CCK1R в выборке пациентов с диагнозом мигрень и контрольной выборке



Сравнение частот аллелей у больных и контроля не выявил статистически значимых отличий (с аурой $\chi^2=0,07$ и без ауры $\chi^2=1,25$; $p \leq 0,05$)

Выводы

- Впервые определены частоты встречаемости трех однонуклеотидных замен в гене *CSK1R* в выборке пациентов, страдающих мигренью и случайной выборке жителей Москвы.
- Обнаружена тенденция к увеличению частоты встречаемости замены 984Т/С в гене *CSK1R*, в выборке пациентов, страдающих мигренью по сравнению с контрольной случайной выборкой жителей Москвы.
- Полученные частоты встречаемости замен (-81А/Г) и (-128Г/Т) в гене *CSK1R*, в контрольной выборке и выборке пациентов с мигренью достоверно не отличаются, что может указывать на отсутствие значимой роли данных замен на развитие мигрени.

**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!!!**

