Milli Nevrologiya Jurnalı, 2017 № 1 (11), 72-76 https://doi.org/10.61788/njn.v1i17.11

ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С МИГРЕНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА В РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЬЯ

Жаббаров М.Т., Киличев И.А.*, Худайберганов Н.Ю., Матёкубов М.О.
Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Ургенч, Узбекистан

Целью данной работы было изучить параклинические показатели у больных с мигренью в зависимости от генотипа в неблагоприятной регионе Приаралья. Вероятно, новые генетические исследования позволят значительно расширить представления об этиологии мигрени, улучшить диагностику и лечение этой болезни. Для решения данной проблемы исследования проводились на основе выборки больных мигренью, в количестве 109 человек, в возрасте от 16 до 53 лет, все больные являлись лицами узбекской национальности, проживающие в регионе Приаралья (Хорезмская область, Каракалпакистан).

Ключевые слова: мигрень, генотип, полимеразная цепная реакция, метиленгидрофолатредуктаза

Роль наследственности в происхождении мигрени давно привлекает внимание исследователей. Частые указания на наличие мигрени в нескольких поколениях ближайших родственников, а также появление болезни в раннем возрасте свидетельствуют о важной роли наследственных, генетических факторов в происхождении этого заболевания. Данные генеалогических исследований показывают, что если приступы мигрени были у обоих родителей, то риск заболеваемости потомков достигает 60-90% [1,2].

Имеются различные свидетельства о вовлечении генетических факторов в происхождение мигрени, но их значение и роль остается четко не определенной. Безусловно, мигрень может являться результатом более чем одного генетического дефекта. Вероятно, новые генетические исследования позволят значительно расширить представления об этиологии мигрени, улучшить диагностику и лечение этой болезни [2,3,4].

В конце XX века значительно ухудшилась экологическая обстановка в регионе Приаралья. Высыхание Аральского моря привело к повышению минерализации питьевой воды, изменился климат - стал более сухим, стали чаще возникать солевые бури - все это обусловило увеличение в 2-3 раза общей заболеваемости в этом регионе. Поэтому генетическое изучение мигрени в зоне Приаралья с учетом экологической обстановки позволит разработать более конкретные мероприятия по диагностике, лечению и профилактике этого заболевания. В этой связи изучение мигрени в регионе Приаралья является очень актуальной и своевременной.

Материалы и методы. Исследования проводились на основе выборки больных мигренью, в количестве 109 человек, в возрасте от 16 до 53 лет, поступивших в Хорезмскую областную больницу №1. Все больные являлись лицами узбекской национальности, проживающие в регионе Приаралья (Хорезмская область, Каракалпакистан). Также были проведены обследования в группах сравнения, их составили группа родственных лиц больных мигренью (39 человек), не страдающие данной патологией.

Для определение генотипа у всех исследуемых больных с мигренью и их родственников проводилось генотипирование с помощью ПЦР (полимеразной цепной реакции) по частоте встречаемости генотипов аллелей гена MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы) по полиморфизмам Ala222Val. Предварительно все пробанды были обследованы для установления верификации диагноза мигрени. Обследование провели сотрудники кафедры неврологии и психиатрии Ургенчского филиала ТМА. Исследования проводились в Центре геномных технологий (ЦГТ) при Институте Генетики и Экспериментальной Биологии Растений (ИГиЭБР) Академии Наук Республики Узбекистан (АН РУз) и в лаборатории Академии Маъмуна г.Хивы и в специальном кабинете функциональной диагностики проводились РЭГ и ЭЭГ обследования. Материалом для ДНК служила венозная кровь из локтевой вены объемом 1 мл. 109 больных с мигренью были разделены на 2 подгруппы: I группа - 87 больных с мигренью без ауры и II

*e-mail: qlichev@mail.ru

группа - 22 больных с мигренью с аурой; III группу - составили группа родственных лиц больных мигренью 39 человек. В результате генотипирования 109 больных с мигренью и 39 родственников без признаков мигрени в узбекской популяции при исследовании было получено ошибка амплификатора у 4 больных и у 7 родственников больных с мигренью. В результате было получено следующее распределение генотипов аллелей гена MTHFR по полиморфизмам Ala222Val: гомозиготный генотип был выявлен у 18 больных (17,1%), гетерозиготный генотип у 62 (59%), нормальный генотип у 25 (23,9%) (таб. 1).

Таблица 1.

Генотипирование больных с мигренью и их родственников по частоте встречаемости генотипов аллелей гена MTHFR по полиморфизмам Ala222Val

Результаты исследования	Больные с мигренью n=105	Родственники больных n=32
Патология (VV)	18 (17,1%)	5 (15,6%)
Гетерозигота (AV)	62 (59%)	23 (71,9%)
Норма (AA)	25 (23,9%)	4 (12,5%)
V	98 (46,7%)	33 (51,6%)
A	112 (53,3%)	31 (48,4%)

Реоэнцефалографию проводили на реографе Рео-Спектр-3 Российской компании Нейрософт, подключенном к компьютерной программе "Нейрософта" с дальнейшим количественным анализом данных. Запись ЭЭГ осуществляли в специальном кабинете функциональной диагностики - аппаратами ЭЭГ 16 "Нейрософт" Россия. Электроды накладывали по методике Юнг, использовали мостиковые электроды, индифферентный электрод, которые смачивали 0,9% раствором поваренной соли. ЭЭГ записывали в биполярном и монополярном отведениях, с различными функциональными пробами (открывание и закрывание глаз, фотостимуляция и гипервентиляция). Расшифровку проводили при визуальном анализе, то есть по единой классификации неизменной и измененной электрической активности головного мозга, включающей в себя 5 типов ЭЭГ [4,5,6].

Результаты исследований и их обсуждение. Нами проанализированы основные показателя РЭГ у больных с мигренью в зависимости от генотипа реографический индекс (отношения величины амплитуды реографической волны к амплитуде калибровочного сигнала), дикротически индекс (процентное соотношение амплитуды основной волны РЭГ к амплитуде дикротического зубца), диастолический индекс [отношение амплитуды на уровне дикротического зубца к максимальной амплитуде РЭГ-волны - отражает преимущественно состояние оттока крови и тонус вен (в норме равен 75%)], коэффициент асимметрии (процент межполушарной асимметрии амплитуды волн РЭГ) и ПВО (показатель венозного оттока) у больных с мигренью в зависимости от генотипа (таб.2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с мигренью, от нормального (AA) к патологическому (VV) генотипу гена MTHFR Ala222Val по данным РЭГ отмечается достоверное уменьшение реографического индекса, что свидетельствует об уменьшении уровня кровенаполнения мозговых сосудов. По показателям дикротического и диастолического индекса и коэффициента асимметрии достоверных различий не было выявлено, однако отмечается не достоверная тенденция к увеличению диастолического индекса и коэффициента асимметрии, и уменьшению дикротического индекса. В большинстве случаев с увеличением патологического генотипа достоверно уменьшались ПВО, что указывает на умеренное затруднения венозного оттока.

Таким образом, из проведенных исследований можно сделать вывод, что у больных с мигренью, от нормального (AA) к патологическому (VV) генотипу гена MTHFR Ala222Val по данным РЭГ на фоне дизрегуляторных и ангиодистонических расстройств от-

Таблица 2.

Количественные РЭГ показатели у больных с мигренью в зависимости от генотипа, M m

Показатели	Больные с мигренью			P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
	Норм. Генотип (АА)	Гетерози-готный (AV)	Патол. Генотип (VV)			
	1	2	3			
	25	62	18			
РИ, у.е.	1,46±0,10	1,08±0,03	1,11±0,05	0,05	-	0,05
α, сек	0,13±0,001	0,16±0,001	0,15±0,001	0,001	0,001	0,001
ДИ	67,96±1,33	68,38±0,80	68,28±1,53	-	-	-
ДКИ, %	65,11±1,23	65,88±0,83	62,35±1,89	-	-	-
КАРИ,%	19,78±1,67	19,27±1,36	22,61±1,96	-	-	-
ПВО, %	24,31±1,19	20,51±0,72	19,69±1,17	0,05	-	0,05

мечается уменьшение уровня кровенаполнения мозговых сосудов и умеренное затруднения венозного оттока. Электроэнцефалографические показатели у больных с мигренью в зависимости от генотипаАнализ данных фоновой записи ЭЭГ показал, что в большинстве случаев выявлялись неспецифические изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде снижения амплитуды и нерегулярности альфаритма, преобладания быстрых волн, сглаженности зональных различий. При этом лишь у четверти исследованных пациентов (24,8%) показатели фоновой ЭЭГ были нормальные или близкие к норме. При исследовании частотно-волновой характеристик ЭЭГ у больных с мигренью в зависимости от генотипа (таб. 3) было выявлено ухудшение всех показателей от нормального (АА) к патологическому (VV) генотипу гена MTHFR Ala222Val. В частности достоверно ухудшались такие показатели как асимметрии и билатерально-синхронная пароксизмальная активность; остальные показатели, хотя и не имели достоверных различий, имели тенденцию к ухудшению частотно-волновых характеристик. Выявленная нами тенденция увеличения асимметрии, выявленных острых волн, билатерально синхронных пароксизмальной активности и спайк волновых разрядов с накоплением патологического (VV) генотипа еще раз подтверждает литературные данные об общности генетической основы судорожных состояний и мигрени.

Таблица 3.

Частотно-волновая характеристика ЭЭГ у больных с мигренью в зависимости от генотипа (M±m)

Характеристика ЭЭГ волн	Больные с мигренью			P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
	Норм. Генотип (АА)	Гетерози-готный (AV)	Патол. Генотип (VV)			
	1	2	3			
	25	62	18			
Асимметрия	40,0±9,79% (10)	75,81±5,43% (47)	83,33±8,78% (15)	0,05	-	0,05
Единичные острые волны	4,0±3,91% (1)	6,45±3,11% (4)	22,22±9,8% (4)	-	-	-
Билатерально-синхронная пароксизмальная активность	28,0±8,97% (7)	53,23±6,33% (33)	66,67±11,11% (12)	0,05	-	0,05
Билатерально-синхронные спайк-волновые разряды	0% (0)	3,23±2,24% (2)	11,11±7,4% (2)	-	-	-
Дезорганизация ЭЭГ	0% (0)	1,61±1,59% (1)	5,56±5,4% (1)	-	-	-
Дизритмия	0% (0)	3,23±2,24% (2)	5,56±5,4% (1)	-	-	-
Плоский тип ЭЭГ	4,0±3,91% (1)	6,45±3,11% (4)	11,11±7,4% (2)	-	-	-

При исследовании биоэлектрической активности мозга у больных с мигренью в зависимости от генотипа было выявлено, что структура ЭЭГ у них разнообразна (таб. 4). По направлению от нормального (АА) к патологическому (VV) генотипу гена MTHFR Ala222Val у больных с мигренью достоверно уменьшалась представленнось нормального (I) и десинхронного (III) типов ЭЭГ и увеличивалась представленность (II) гиперсинхронного и (IY) патологического типов ЭЭГ. Бросается в глаза "перекрест": если при нормальном (АА) генотипе гиперсинхронный (II) тип был представлен в 16,0±7,33%, а десинхронный (III) тип - в 56,0±9,93%, то при патологическом (VV) генотипе наоборот 66,7±11,1% гиперсинхронного (II) типа и 16,66±8,78% - десинхронного (III). Полученные данные еще раз подтверждает литературные данные об общности генетической основы судорожных состояний и мигрени.

Таблица 4.

Распределение типов ЭЭГ у больных с мигренью в зависимости от генотипа (M±m)

Типы ЭЭГ	Больные с мигренью			P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
	Норм. Генотип (АА)	Гетерози-готный (AV)	Патол. Генотип (VV)			
	1	2	3			
	25	62	18			
I тип	24,0±8,54% (6)	58,1±6,27% (36)	5,55±5,37% (1)	0,05	0,001	-
II тип	16,0±7,33% (4)	32,25±5,94% (20)	66,7±11,1% (12)	-	0,05	0,05
III тип	56,0±9,93% (14)	4,83±2,72% (3)	16,66±8,78% (3)	0,001	-	0,05
IV тип	4,0±3,9% (1)	4,83±2,72% (3)	11,11±7,4% (2)	-	-	-
V тип	0% (0)	0% (0)	0% (0)	-	-	-

Таким образом, частотно-волновые характеристики ЭЭГ у больных с мигренью характеризуются в целом полиморфными изменениями и по направлению от нормального (АА) к патологическому (VV) генотипу гена MTHFR Ala222Val у больных с мигренью достоверно уменьшалась представленнось нормального (I) и десинхронного (III) типов ЭЭГ и увеличивалась представленность (II) гиперсинхронного и (IY) патологического типов ЭЭГ. Выявляемость при патологическом (VV) генотипе большой представленности асимметрии, острых волн, билатерально синхронных пароксизмальной активности и спайк волновых разрядов еще раз подтверждает литературные данные об общности генетической основы судорожных состояний и мигрени.

Выводы:

1. По данным РЭГ на фоне дизрегуляторных и ангиодистонических расстройств отмечается уменьшение уровня кровенаполнения мозговых сосудов и умеренное затруднения венозного отток:

2.Частотно-волновые характеристики ЭЭГ у больных с мигренью характеризовалась достоверным уменьшалась представленнось нормального (I) и десинхронного (III) типов ЭЭГ и увеличивалась представленность (II) гиперсинхронного и (IV) патологического типов ЭЭГ. Выявляемость при патологическом (VV) генотипе большой представленности асимметрии, острых волн, билатерально синхронных пароксизмальной активности и спайк волновых разрядов еще раз подтверждает литературные данные об общности генетической основы судорожных состояний и мигрени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Т.Л. Как справиться с мигренью. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. - 220 с.
2. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень (патогенез, клиника и лечение) -Санкт-Петербургского медицинское издательство, 2001 . - 199 с.
3. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев И.А. и др. Мигрень. -М.,1995.-186 с.
4. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография. - М., Мэйби, 1991, 77 с.
5. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагнос-

тика нервных болезней. - Москва, Медицина, 1991. 640 с.
6. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. - Таганрог, Изд-во ТРТУ, 1996, с. 111, 265;273, 232;241.

XÜLASƏ

ARALYANI REGİONDA GENOTİPDƏN ASILI OLARAQ MİQRENLİ XƏSTƏLƏRİN PARAKLİNİK GÖSTƏRİCİLƏRİ

Jabbarov M.T., Kiliçev İ.A., Xudayberqanov N.Yu., Matyokubov M.O.
Daşkənd tibb akademiyasının Urgenç filialının nevrologiya və psixiatriya kafedrası, Urgenç, Özbəkistan

Təqdim edilmiş məqalənin məqsədi əlverişsiz Aralyanı regionunda genotipdən asılı olaraq miqrenli xəstələrin paraklinik göstəricilərinin öyrənilməsi olmuşdur. Çox güman ki, yeni genetik tədqiqatlar miqrenin etiologiyası barədə təsəvvürləri əhəmiyyətli dərəcədə genişləndirməyə, bu xəstəliyin diaqnostika və müalicəsini yaxşılaşdırmağa imkan verəcək. Qarşıya qoyulan məqsədə çatmaq üçün 16-53 yaş arasında 109 nəfər miqrenli xəstələrin seçimi əsasında tədqiqat aparılmışdır. Bütün xəstələr Aralyanı bölgədə yaşayan (Xarəzm vilayəti, Qarakalpakıstan) özbək millətinə mənsub olmuşdur.
Açar sözlər: miqren, genotip, polimeraz zəncirvari reaksiya, metilenhidrofolatreduktaza.

SUMMARY

PARACLINICAL RATES AMONG PATIENTS WITH MIGRAINE DEPENDING ON GENOTYPE IN ADVERSE ARAL SEA REGION

Jabbarov M.T., Qilichev I.A., Xudayberganov N.Yu, Matyoqubov M.O.
Urganch branch of Tashkent medical academy, Urganch, Uzbekistan

The aim of this work was to study paraclinical rates among patients with migraine depending on genotype in adverse Aral Sea region. May be, new genetic investigations allow to spread significantly representations about etiology of migraine, to improve diagnosis and treatment of this disease. For solution of this problem studies were carried out on the basis of sampling patients with migraine, in number 109 people, aged from 16 to 53, all patients were the people of Uzbek nationality, residents of Aral Sea region (Khorezm region, Karakalpakstan).
Keywords: migraine, genotype, polymaeraze relations reaction, methylenhydrofolatreductazae;

Redaksiyaya daxil olub: 09.01.2017
Çapa tövsiyə olunub: 07.02.2017
Rəyçi: t.ü.e.d., Həsənov R.L.