

вывод о гиперчувствительности головного мозга пациентов с мигренью к дофамину, и предложить «дофаминергическую теорию патогенеза мигрени». В нашей работе проведен детальный анализ литературных данных, выявлены описанные молекулярно-генетические и биохимические маркеры мигрени. На основе этих данных, нами построены гипотетические сигнальные пути межмолекулярных взаимодействий, ведущих к инициации мигренозного приступа. Из участников сигнальных путей отобраны потенциальные мишени для молекулярно-генетического исследования: *ACE*, *BDNF*, *ССКАР*, *ССКВР*, *СГРР*, *DBH*, *DBH-AS1*, *DRD2*, *MAOA*, *COMT*, *ANKK1*, *TPH1*, *MTDH*, *MTHFR*, *MTR*, *MIR22*, *NOS1*, *NOS2*, *NOS3*, *SNAP25*. Ассоциативные исследования проводились в двух направлениях: 1) поиск ассоциаций генов с заболеванием и 2) поиск ассоциаций комплексных генотипов с заболеванием. В нашем исследовании приняли участие 146 пациентов с диагнозом мигрень. Контрольную группу составляли 365 необследованных жителей московского региона. В ходе работы выявлены ассоциации генов *ССКАР* ( $p=9,2E-9$ ), *ССКВР* ( $p=1,7E-9$ ), *NOS3* ( $p=0,026$ ), *ACE* ( $p=0,030$ ), *COMT* ( $p=2,2E-9$ ), *MIR22* ( $p=0,030$ ) и *MTHFR* ( $p=0,001$ ). Рецепторы *ССКАР* и *ССКВР* относятся к холецистокининергической нейромедиаторной системе, которая регулирует дофаминергическую, путём контроля выброса дофамина. Продукт гена *COMT* является одним из ферментов, осуществляющих деградацию дофамина. Поиск ассоциированных с мигренью комплексных генотипов позволил выявить более 40 паттернов. Основная роль в формировании ассоциированных с мигренью комплексных генотипов приходится на SNV в гене *ССКАР*. Ген *COMT* также формирует ассоциированные с мигренью паттерны, но не встречается совместно с патологическим аллелем гена *ССКАР*. В результате нами выявлены гены *ССКАР* и *COMT*, однонуклеотидные замены в которых нарушают нормальное функционирование дофаминергической системы и определяют предрасположенность к мигрени. Таким образом, результаты системного анализа сигнальных путей межмолекулярных взаимодействий и молекулярно-генетического анализа подтверждают дофаминергическую теорию патогенеза мигрени. Полученные нами результаты требуют подтверждения с использованием биохимических методов: анализ концентрации дофамина в крови пациентов с мигренью в различные временные промежутки, а также контроль уровня дофамина в мозге с использованием функциональной МРТ.

---

УДК 575.16

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТОВ В КЛЕТКАХ ХОРИОНИЧЕСКОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЭМБРИОГЕНЕЗА

*К.А. Коваленко, А.В. Букреева, К.Н. Сараев, Е.В. Машкина*

*Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского, 344090, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1  
E-mail: konst\_ak@mail.ru*

Причины нарушения ранних этапов эмбрионального развития различны. Известно, что содержание кислорода и его активных форм в тканях формирующейся плаценты играет ключевую роль в успешном развитии беременности. Физиологическое течение ранних этапов эмбриогенеза определяется активными процессами деления и дифференцировки клеток и тканей, согласованными в пространстве и во времени. Окислительный стресс в результате нарушения оксидантно-антиоксидантного системного баланса оказывает влияние на основные клеточные компоненты посредством активных форм кислорода. Что, в свою очередь, приводит к дефектам имплантации, плацентации и раннего развития эмбриона. В то же время, на ранних сроках развития беременности критическую роль играют процессы ангиогенеза и адекватного кровенаполнения развивающейся плаценты. Клетки эндотелия сосудов трофобласта, продуцируя ряд факторов, в том числе и активные формы кислорода, оказывают влияние на сосудистый тонус, внутрисосудистый гемостаз и т.д. Особенности генотипа эндотелиальных клеток могут изменять интенсивность данных процессов и приводить к развитию окислительного стресса на ранних этапах эмбриогенеза.

Так как развивающаяся плацента состоит не только из клеток материнского происхождения, но и из генотипически чужеродных клеток плодной части, то изучение вклада генотипа плода в нарушение эмбриогенеза может быть существенным.

Целью данного исследования было определение частоты регистрации полиморфных вариантов генов антиоксидантной защиты и сосудистой регуляции в тканях хориона, полученных от женщин с невынашиванием беременности первого триместра.

Для проведения молекулярно-генетического исследования использовали ДНК, выделенную из 56 образцов хорионической ткани женщин с различным характером течения ранних сроков беременности. Аллельные варианты *Ala16Val* (rs4880) гена *SOD2*, *-262C>T* (rs101179) гена *CAT*, *718C>T* (rs713041) гена *GPX4*, *Lys198Asn* (rs5370) гена *EDN1*, *-786C>T* (rs3918161) гена *NOS3* исследовали с использованием наборов реагентов Литех, (Россия) и Синтол (Россия).

Установлено, что распределение частот генотипов и аллелей по исследованным полиморфизмам в хорионе соответствует равновесию Харди–Вайнберга. Выявлено преобладание в контрольной группе гетерозигот *Ala16Val* по полиморфизму гена *SOD2* – частота данного генотипа составила 66,7 %. Частота аллеля *16Val* в контрольной группе равна 0,5. Среди образцов, полученных в случае неразвивающейся беременности в первом триместре, в 3 раза увеличена доля гомозигот по аллелю *Ala16* гена *SOD2* (50 % против 16,7 % в контрольной группе). Для данного генотипа выявлено повышение относительного риска невынашивания беременности в 5 раз (OR=5,0 95 % CI 1,17-21,39). По данным литературы известно, что вариант белка *SOD2* с аланином в 16 положении проявляет большую активность по сравнению с изоформой, имеющей валин. Можно предположить, что у гомозигот по изоформе фермента с аланином высокая активность *SOD2* приводит к повышению в клетках хориона концентрации пероксида водорода, способного оказывать генотоксичный эффект и, следовательно, повышать риск невынашивания беременности.

Исследование частот генотипов и аллелей полиморфизма генов *CAT* (rs101179), *GPX4* (rs713041), *NOS3* (rs3918161) в хорионической ткани не выявило статистически значимых различий между исследуемыми группами. Однако по полиморфизму гена *EDN1* (rs5370) в группе неразвивающейся беременности установлена тенденция к статистически значимым отличиям в частотах генотипов по сравнению с контролем ( $\chi^2 = 5,29$ ;  $p = 0,07$ ), доля гетерозигот и гомозигот по аллелю *198Asn* составила 31,3 и 18,8 %, тогда как в контрольной группе эти показатели были 50 и 0 %, соответственно.

Таким образом, выявлены полиморфные варианты генов системы антиоксидантной защиты и регуляции деятельности эндотелия сосудов, связанные с риском потери плода в первом триместре беременности.

*Работа выполнена на оборудовании ЦКП "Высокие технологии" ЮФУ в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ № 6.6762.2017/БЧ.*

---

УДК 575.17

## ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У СТУДЕНТОВ ГОРОДА АСТРАХАНИ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП

*Н.А. Ломтева, Ю.А. Петрякова, Е.И. Кондратенко, М.Р. Копылова, Д.М. Афанасьева, А.Д. Сазбанова, К.Е. Керимова, С.А. Власенков*

*Астраханский государственный университет», 414000, Российская Федерация, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1  
E-mail: molecula01@yandex.ru; juliy123-94@mail.ru; cond70@mail.ru; sydzymia@mail.ru*

Дефицит фолиевой кислоты приводит к различным нарушениям в организме. Дефицит фолата, а также нарушение функции метаболизирующих гомоцистеин-ферментов (*MTHFR*, *CBS*, *MTR*, *MTRR*), приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме.

Целью работы было исследование полиморфизма генов фолатного цикла *MTHFR*, *MTR* и *MTRR* у студентов Астраханского государственного университета разных национальностей.

В исследовании принимали участие девушки и женщины в возрасте от 18 до 33 лет. Все испытуемые принимали участие в исследовании добровольно. По этнической принадлежности все обследованные были разделены на две группы: русские, европеоидная раса; казахи, переходная раса между монголоидной