

## **ПРОГРАММА НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

по образовательной программе 8D10102 - Медицина

Кафедра реабилитологии и спортивной медицины

**Тема исследования:** Роль генетических, микробиомных и иммунологических маркеров в формировании клинического фенотипа мигрени.

### **Актуальность исследования:**

Мигрень является социально значимым хроническим неврологическим заболеванием, имеющим выраженную генетическую предрасположенность и характеризующееся значительной клинической вариативностью в зависимости от пола, возраста дебюта, частоты и интенсивности атак, а также реакции на терапию.

Несмотря на значительные успехи в изучении мигрени, фундаментальные механизмы, определяющие ее клинико-фенотипическую вариативность, по-прежнему остаются недостаточно исследованными. В частности, большинство выявленных на сегодняшний день генетических ассоциаций (включая локусы TRPM8, PRDM16, LRP1 и др.) сфокусированы преимущественно на оценке риска развития заболевания. При этом в мировом научном сообществе сохраняется выраженное противоречие между наличием установленных генетических маркеров и отсутствием их клинической интерпретации для понимания вклада отдельных полиморфизмов (SNP) в развитие различных клинических фенотипов, включая эпизодическую и хроническую формы мигрени.

Наряду с генетической архитектурой, в последние годы пристальное внимание уделяется роли оси «кишечник–мозг» и иммунной дисрегуляции в формировании и течении заболевания. Современные данные показывают, что изменения состава кишечной микробиоты способны модулировать нейровоспалительные процессы, болевую чувствительность и системную иммунную регуляцию. У пациентов с мигренью часто выявляется дисбиоз кишечника со снижением микробного разнообразия и нарушением баланса бактериальных таксонов, что напрямую ассоциируется с частотой и тяжестью приступов. Кроме того, накоплен массив данных об участии изменений цитокинового профиля в развитии мигренозных атак. Однако механизмы двунаправленного взаимодействия микробиома и центральной нервной системы изучены не до конца, а комплексные исследования, одновременно объединяющие иммунологический, микробиомный и генетический анализ, по-прежнему крайне редки.

Особую актуальность проведение таких интегративных исследований приобретает для популяций, недостаточно представленных в глобальных научных работах, включая страны Центральной Азии и, в частности, Республику Казахстан. Комплексное изучение популяционно-специфических характеристик мигрени с использованием высокоуровневых биоинформатических подходов позволит существенно расширить фундаментальные представления о патогенезе заболевания и создать надежную научную основу для разработки эффективных персонализированных диагностических и терапевтических стратегий в клинической практике.

**Цель исследования:** выявить взаимосвязь между генетическими, иммунологическими и микробиомными детерминантами и клинической гетерогенностью мигрени.

## **Научная новизна:**

### **1) Предпосылки к разработке проекта.**

Предварительно проведенное одномоментное поперечное клиническое исследование ( $n = 64$ , возраст пациентов от 18 до 50 лет) выявило значимую фенотипическую неоднородность мигрени, что указывает на наличие различных биологических подтипов заболевания. Были установлены статистически значимые различия в триггерных факторах в зависимости от пола: в частности, выявлена повышенная чувствительность к изменениям погодных условий у мужчин (33,3% vs 9,6%,  $p = 0,05$ ).

Корреляционный анализ продемонстрировал тесную взаимосвязь между клиническими проявлениями и модифицируемыми факторами. Нарушения режима питания, наблюдавшиеся у 6 (9,4%) пациентов, ассоциировались с более высокой частотой приступов ( $p = 0,044$ ) и их пульсирующим характером ( $p = 0,047$ ). Кроме того, выраженность фотофобии коррелировала с интенсивностью боли ( $r = 0,4$ ). Эти клинические наблюдения полностью согласуются с современной концепцией оси «кишечник–мозг» и служат прямым обоснованием для проведения в Республике Казахстан первого комплексного исследования, направленного на сочетанное изучение генетических маркеров, индивидуальных особенностей микробиома и иммунологического профиля.

### **2) Обоснование научной новизны проекта.**

Несмотря на установленную роль генетической архитектуры в патогенезе заболевания, современные полногеномные исследования (GWAS, GERA, UKB) сфокусированы преимущественно на европейских и американских выборках. Впервые будет проведен комплексный анализ генетических детерминант мигрени (включая локусы CPS1, PBRM1 и SLC25A21) в неразрывной связи с иммунологическими и микробиомными особенностями, с учётом этнических факторов питания применительно к популяции Центральной Азии.

В отличие от существующих работ, ориентированных на отдельные аспекты патогенеза, предлагается интегративный подход. Он объединяет методы полногеномного ассоциативного анализа (GWAS), высокопроизводительного shotgun-секвенирования, мультиплексного иммунологического профилирования по технологии Luminex и современные биоинформатические платформы (Metagenomic Phylogenetic Analysis, HUMAnN3). Новизна заключается в выявлении региональных SNP-вариаций и биологически значимых взаимосвязей между микробиотой и иммунным ответом. Это позволит рассматривать мигрень как системное заболевание и расширит понимание рефрактерных форм, связывая полиморфизмы с клиническим течением и ответом на терапию.

### **3) Научные и технологические нужды, значимость проекта.**

Современные подходы к диагностике и лечению мигрени преимущественно основываются на клинических критериях и симптоматической оценке, что существенно ограничивает возможности раннего прогнозирования тяжести заболевания. В этой связи существует научная необходимость в переходе к объективной оценке генетических, иммунологических и микробиомных факторов.

Реализация проекта позволит углубить фундаментальные знания о патогенетических механизмах мигрени. Полученные результаты обладают высоким трансляционным потенциалом: они создадут основу для внедрения персонализированных терапевтических стратегий (включая микробиом- и иммуномодулирующие вмешательства). Кроме того, проект будет способствовать разработке перспективных биомаркеров, оптимизации клинических рекомендаций и интеграции новых данных в образовательные программы медицинских вузов.

### **4) Влияние проекта на научно-технический потенциал и ожидаемый эффект.**

Проект способствует развитию научно-технического потенциала региона за счёт внедрения инновационного многоуровневого (омиксного) подхода к изучению мигрени. Использование высокопроизводительных методов секвенирования, иммунологического профилирования, анализа больших данных и алгоритмов машинного обучения повысит

технологический уровень биомедицинских исследований и укрепит биоинформатические компетенции в Казахстане.

Ожидаемый эффект включает формирование научной базы для создания комплексных диагностических панелей и систем поддержки принятия клинических решений. В долгосрочной перспективе экономический и социальный эффекты проявятся в улучшении качества жизни пациентов, снижении затрат системы здравоохранения за счёт более точной диагностики, рационального подбора терапии и уменьшения частоты хронизации мигрени, а также в повышении конкурентоспособности казахстанской науки в международном пространстве.

#### **Научные консультанты (руководитель проекта), в том числе зарубежные:**

**Руководитель проекта / научный консультант** – Ахметова Жанар Багдатовна, к.м.н., ассоциированный профессор, врач-невролог высшей категории, доцент кафедры реабилитологии и спортивной медицины.

**Зарубежный консультант** – Грегори Лившиц, PhD, профессор, кафедра морфологических наук, Медицинская школа имени Адельсона, Университет Ариэль (Израиль); профессор-эмерит кафедры анатомии и антропологии Факультета медицины имени Саклера Тель-Авивского университета. Область экспертизы: биология человеческих популяций, генетическая эпидемиология, морфологические науки, анализ комплексных признаков.

#### **База проведения исследования, наличие лабораторий и оборудования**

Проведение исследования планируется на базе ТОО Инновационный центр «Art Science», оснащённого современной материально-технической базой и специализированным оборудованием, обеспечивающим выполнение молекулярно-генетических, микробиологических и иммунологических исследований в строгом соответствии с действующими научно-методическими стандартами.

Для реализации технологических этапов проекта лаборатория располагает следующим комплексом оборудования:

**Молекулярно-генетическое и электрофоретическое оборудование:** система полимеразной цепной реакции в реальном времени Gentier 48, автоматизированные системы экстракции нуклеиновых кислот Generotex 96 и TANBead Maelstrom 8 Autostage, амплификатор Veri-Q PCE 316, а также электрофоретический комплекс, включающий горизонтальную камеру SUB20 (200 × 200 мм) и источник питания PS300B (Hofer).

**Аналитическое оборудование и микроскопия:** биохимический анализатор PICCOLO Xpress, автоматический гематологический анализатор QBC® STAR™ и стереомикроскоп SZX12.

**Оборудование для пробоподготовки и обеспечения биобезопасности:** шкафы биологической безопасности класса II типа A2 (BSC1300IIA2-X BioBase и HR700-IIA2 Qingdao Haier), микроцентрифуга M15S с фиксированным ротором, парк центрифуг (D2012 plus, D1008, CR-68X, H1850), вортекс-миксер MX-S, шейкер-термостат HM-100PRO, сушильный шкаф SLN 240 SMART и водяная баня с перемешиванием BS-21.

**Холодильное и морозильное оборудование (для хранения биоматериалов и реагентов):** ультранизкотемпературный вертикальный морозильник AMUS300-M / ARA M300-M (-86...-65 °C), специализированные холодильники и морозильники HFLTP 40 (260), KBPR180C NG и KFDE 150 HPL.

Анализ экспериментальных данных осуществляется с применением высокопроизводительных компьютерных систем и специализированного программного обеспечения.

**Сроки проведения исследования:** сентябрь 2026 – декабрь 2027 года.

**Требования к исследователям:**

- Уровень образования и клиническая подготовка: наличие предшествующего уровня образования — магистратуры по образовательной программе 7М10102 «Медицина» с присвоением академической степени магистра медицины, либо наличие завершённой клинической ординатуры или резидентуры по специальности «Нервные болезни».
- Профессиональная сертификация: наличие действующего сертификата специалиста по специальности «Терапия» или действующего сертификата врача-невролога.
- Публикационная активность: наличие не менее одной публикации в рецензируемых научных журналах, рекомендованных КОКСНВО, за последние 5 лет.

**Организация – партнер по проведению исследования:**

Novogene — ведущий мировой провайдер геномных услуг и решений, обладающий передовыми компетенциями в области технологий секвенирования нового поколения (NGS) и биоинформатики, а также одной из крупнейших в мире мощностей по секвенированию.

Macrogen — компания, специализирующаяся в области прецизионной медицины и биоинженерии, предоставляющая высокоиндивидуализированные медицинские услуги на основе точного анализа генетических характеристик пациентов, что способствует реализации их максимального потенциала здоровья и качества жизни.  
<https://www.macrogen.com/en/company/overview>.

**Сведения о наличии финансирования:**

Данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан «Мигрень: роль генетических, микробиомных и иммунологических детерминант» (грант № AP26197925).

**Заведующий кафедрой  
реабилитологии и спортивной  
медицины**

**Сливкина Н.В.**