

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кондратьевой Натальи Сергеевны на тему:
**«ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ
ПАТОГЕНЕЗА МИГРЕНИ»,** представленной на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

Диссертационная работа Кондратьевой Н.С. посвящена актуальной и сложной медицинской проблеме - изучению молекулярно-генетических основ патогенеза мигрени, неврологического заболевания, являющегося одной из ведущих причин потери трудоспособности. Диагноз «мигрень» является исключительно клиническим, и любые диагностические тесты направлены лишь на исключение других причин головной боли. В настоящее время роль наследственного фактора в развитии мигрени не вызывает сомнения. В настоящее время активно ведутся исследовательские работы по поиску генов-кандидатов предрасположенности к мигрени. Показана ассоциация с мигреню многих генов, в частности регулирующих активность серотонинергической и дофаминергической систем, уровень женских половых гормонов и т.д. Тем не менее, «стройной картины» патогенеза мигрени в настоящее время пока не существует.

Диссертационная работа Кондратьевой Н.С. посвящена характеристике молекулярно-генетических маркеров патогенеза мигрени с использованием схем сигнальных путей развития заболевания и последующих ассоциативных экспериментальных исследований ключевых генов. Эту работу можно условно разделить на 2 этапа. Первый этап включал масштабную биоинформационическую работу с реферативной базой данных (ResNet11), в результате которой был составлен список генов ($n=147$), для которых в настоящее время показана функциональная ассоциация с мигреню. Затем автором были построены уникальные схемы сигнальных путей межмолекулярных взаимодействий, описывающие возможные механизмы патогенеза мигрени, и проведен отбор генов (14 генов, 22 полиморфных сайта) для дальнейшего молекулярно-генетического анализа. Вторая этап работы состоял в экспериментальной проверке ассоциации отобранных генов с мигреню на молекулярно-генетическом уровне. Были определены частоты генотипов и аллелей замен в генах *ACE*, *BDNF*, *CCK*, *CCKAR*, *CCKBR*, *CGRP*, *DBH*, *MTDH*, *MTHFR*, *MTR*, *NOS1*, *NOS2*, *NOS3* и *SNAP25* у пациентов, страдающих мигреню ($n=146$), и в контрольной (популяционная выборка) группе ($n=363$). Было выявлено пять ассоциированных с мигреню генов: *CCKAR*, *CCKBR*, *MTHFR*, *NOS3* и *ACE*, причем оказалось, что аллель *CCKAR_rs1800857:C* вносит наибольший вклад в развитие заболевания (повышает риск развития мигрени более чем в 9 раз). Также было выявлено 7 значимых комплексных генотипов ($OR>10$), в которых представлен ассоциированный с мигреню аллель *CCKAR_rs1800857:C*. На основании анализа полученных данных оценена роль ассоциированных аллелей пяти генов, входящих в состав комплексных генотипов, в изменении молекулярных сигнальных путей.

Полученные данные свидетельствует в пользу дофаминовой теории патогенеза мигрени.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, как в ее биоинформационической, так и в экспериментальной части. Результаты, полученные Кондратьевой Н.С., внесут существенный вклад в понимание механизмов развития мигрени, что будет способствовать поиску новых биомаркёров заболевания и мишней для лекарственной терапии. Выводы, сформулированные в данной работе, логично отражают реализацию поставленных задач, являютсязвешенными и обоснованными и свидетельствуют о научной зрелости диссертанта. Результаты диссертационной работы отражены в 36 публикациях в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 7 - в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ для защиты диссертаций. Выполненная Кондратьевой Н.С. работа не вызывает каких-либо принципиальных замечаний.

Таким образом, можно заключить,, что диссертационная работа Кондратьевой Натальи Сергеевны на тему «Характеристика молекулярно-генетических маркёров патогенеза мигрени», полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК МОН РФ, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842, предъявляемым к диссертациям, а её автор, Кондратьева Наталья Сергеевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика.

 Посух Ольга Леонидовна

кандидат биологических наук
старший научный сотрудник
лаборатории молекулярной генетики человека,
Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук
630090, г. Новосибирск, пр-т Лаврентьева, 10.
e-mail: posukh@bionet.nsc.ru

