

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Кондратьевой Натальи Сергеевны на тему
«ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ
МАРКЁРОВ ПАТОГЕНЕЗА МИГРЕНИ», представленной на соискание
учёной степени кандидата биологических наук по специальности**

03.02.07 – генетика.

Диссертационная работа Н.С. Кондратьевой посвящена поиску и характеристике молекулярно-генетических основ патогенеза мигрени.

Показано, что распространённость мигрени в мире среди взрослого населения составляет в среднем от 10.2% до 14.7%. Между тем в России частота заболевания составляет 20.3%, а ежегодные косвенные расходы (потеря дней трудоспособности) по причине первичных головных болей составляют 1.75% от валового внутреннего продукта России. Между тем диагноз «мигрень» является исключительно клиническим и основным критерием в постановке правильного диагноза являются диагностические тесты, направленные на исключение других причин головной боли.

Трудности лечения пациентов с мигренью возникают и при подборе специфических противомигренозных препаратов, а также значительно усложняются хронификацией приступов мигрени и резистентностью некоторых пациентов к стандартной терапии.

В связи с этим основное внимание в данном научном направлении должно уделяться поиску биомаркёров мигрени, подтверждающих данный диагноз, а не опровергающих другие.

Целью данной диссертационной работы было построение схем сигнальных путей патогенеза мигрени для выявления потенциальных молекулярно-генетических маркёров предрасположенности и их экспериментальная проверка. Работа проведена с использованием стандартных молекулярно-биологических (ПЦР-ПДРФ, аллель-специфичная

ПЦР, ПЦР в реальном времени) и статистических методов (программа APSampler 3.6).

Для реализации поставленных автором задач работа осуществлялась в несколько этапов.

Первый этап работы – поисковый, проводилась работа с реферативной базой данных ResNet11 ® компании Elsivier (США). На основании анализа статей был составлен список генов, для которых показана функциональная ассоциация с мигренью. В результате конечной целью этого этапа было построение схем молекулярных сигнальных путей, описывающих возможные механизмы патогенеза мигрени.

Второй этап - молекулярно-генетический анализ генов, отобранных исходя из построенных схем сигнальных путей и анализа литературы. На данном этапе 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 ($n=146$), страдающих мигренью и контрольной группы ($n=363$). В ходе работы было показано, что наибольший вклад в развитие заболевания вносит аллель *CCKAR_rs1800857:C*, повышающий риск развития мигрени в 9 раз.

Третий этап – обобщение полученных данных. На основании анализа полученных в исследовании данных по ассоциации с заболеванием комплексных генотипов построена схема молекулярных сигнальных путей патогенеза мигрени. Было показано, что в основе патогенеза мигрени может лежать дофаминовая теория патогенеза, роль центрального нейромедиатора отводится глутамату, а молекулами, ответственными за вазодилатацию и боль признали NO и CGRP.

Результаты, полученные в ходе исследования, внесут существенный вклад в понимание механизмов развития данного заболевания. Это будет способствовать поиску новых биомаркёров заболевания и мишней для лекарственной терапии.

Выводы, сформулированные в данной работе, логично отражают реализацию поставленных задач, являются взвешенными и обоснованными и свидетельствуют о научной зрелости диссертанта.

По результатам диссертационной работы опубликовано 36 публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, 7 из них – в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ для защиты диссертаций. Результаты работы доложены на 14 крупных научных мероприятиях.

На основании автореферата можно сделать вывод, 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 автор работы – Кондратьева Наталья Сергеевна – достойна учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика.

Старший научный сотрудник
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Центр теоретических проблем
физико-химической фармакологии
Российской академии наук
(ЦТП ФХФ РАН), к.б.н.



Соболев Владимир Васильевич

Подпись Соболева В.В. - подтверждена
- зам. директора / 17. Сентябрь
05.10.2017.

