



ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук
(ИМБ РАН)

119991, ГСП,-1, г.Москва В-334, ул. Вавилова, 32. Для телеграмм: Москва В-334, ИМБ РАН.; л/с 06319001290 в ОФК по ЮЗАО г.Москвы, т.сч. 40503810300001009007, в Отделении №1 Московского ГТУ Банка России г. Москва 705, БИК 044583001, ИНН. БАНКА 7724189956 ОКПО – 02699501, ОКОНХ - 95110 тел. 135-23-11. 135-11-60; факс 135-14-05

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Института
молекулярной биологии
им. В.А. Энгельгардта Российской
академии наук
доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Карпов Вадим Львович

« 14 » августа 2017 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу
Кондратьевой Натальи Сергеевны «Характеристика молекулярно-
генетических маркеров патогенеза мигрени», представленную на
соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.02.07 – «Генетика».

Актуальность темы исследования

Диссертация Кондратьевой Н.С. посвящена характеристике молекулярно-генетических маркеров патогенеза мигрени. Данная работа является актуальной в теоретическом и практическом аспектах, а также

соответствует задачам клинического назначения медицинской генетики. Достоверные биомаркеры мигрени, особенно генетические маркеры, могут позволить прогнозировать предрасположенность к болезни и тяжести ее течения. Подход, применяемый в данной работе, включает в себя построение схем сигнальных путей межмолекулярных взаимодействий на основе анализа литературных данных и последующую экспериментальную проверку молекулярно-генетических изменений у пациентов с мигренью.

Структура и содержание работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (методы исследований, результаты и обсуждение), списка сокращений, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 173 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 370 источников, в том числе 8 на русском и 362 на английском языках. Диссертация содержит 4 приложения.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность выбранной темы, ее научную новизну и практическую значимость. Цель и задачи исследования сформулированы четко и логично.

В обзоре литературы, большое внимание уделено эпидемиологии мигрени в мире и в РФ, патофизиологическим теориям. Отдельный раздел посвящен молекулярно-генетическим исследованиям мигрени.

В главе «Материалы и методы» дана характеристика материала исследования, представленного исследуемой выборкой пациентов с мигренью (146 человек) и контрольной группой (363 человека); дано описание молекулярно-генетическим методам исследования, использованным методам статистической обработки и алгоритму построения схем сигнальных путей.

Глава «Результаты и обсуждение» состоит из 3 разделов.

В первом разделе проведен поиск в базах данных научной литературы генов, ассоциированных с мигренью с помощью реферативной базы ResNet11.

Во втором разделе были построены гипотетические схемы сигнальных путей с помощью программы PathwayStudio, описывающие возможные механизмы патогенеза мигрени. Были предложены модели схем молекулярных сигнальных путей всех форм семейной гемиплегической мигрени, которые были использованы как отправные точки для создания схем сигнальных путей обычной мигрени. На основании анализа полученных схем были отобраны гены для дальнейшего анализа.

Третий раздел включает в себя молекулярно-генетический анализ. На этом этапе работы 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 мигренью и контрольной группы. В ходе исследования найдены статистически значимые ассоциации с мигренью для полиморфных вариантов генов *CCKAR* (rs1800857), *CCKBR* (rs1805000 аллель Т), *MTHFR* (rs1801133), *NOS3* (rs2070744) и *ACE* (rs4646994). Наибольший вклад в развитие заболевания вносит аллель С rs1800857 гена *CCKAR*, повышающий риск развития мигрени более чем в 9 раз. Далее с помощью программы APSampler v3.6 было выявлено 7 значимых комплексных генотипов ($OR > 10$), в которых был также представлен ассоциированный с мигренью аллель С гена *CCKAR* (rs1800857). Новых ассоциаций с мигренью не было выявлено. Далее была составлена схема патогенеза мигрени с учетом полученных данных по ассоциации с заболеванием комплексных генотипов. На основании результатов было показано, что центральным нейромедиатором, является глутамат; молекулами, ответственными за вазодилатацию и боль, признали NO и CGRP; а также, что в основе патогенеза мигрени может лежать дофаминовая теория.

В разделе «Выводы» автором суммированы все полученные в ходе диссертационного исследования данные.

Список сокращений разъясняет основные сокращения, что способствует лучшему пониманию и восприятию текста и полученных данных.

По теме диссертации опубликовано 36 публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 7 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ для защиты диссертаций, 5 статей в других изданиях, 24 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях. Результаты диссертационного исследования «Характеристика молекулярно-генетических маркеров патогенеза мигрени» Кондратьевой Н.С. полностью отражены в изданиях и журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ.

Научная новизна исследования

Данное исследование генетических факторов, вовлеченных в патогенез мигрени, является первым и пока единственным исследованием такого рода в России. Впервые построены схемы молекулярных сигнальных путей патогенеза мигрени, описывающие механизмы развития заболевания. Впервые 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 мигренью, и контрольной группы, проживающих в Москве и Московской области. Впервые проведён поиск ассоциаций SNV в генах *CCK*, *CCKAR*, *CCKBR*, *SNAP25* у пациентов, страдающих мигренью. Впервые найдены статистически значимые ассоциации с мигренью для полиморфных вариантов генов *CCKAR* (rs1800857 аллель С), *CCKBR* (rs1805000 аллель Т).

Научная и практическая значимость исследования

Впервые построенные схемы молекулярных сигнальных путей патогенеза мигрени вносят существенный вклад в понимание механизмов развития данного заболевания. Это будет способствовать поиску новых биомаркёров заболевания и мишеней для лекарственной терапии. Полученные данные по ассоциации полиморфных вариантов генов *CCKAR* (rs1800857), *CCKBR* (rs1805000), *MTHFR* (rs1801133), *NOS3* (rs2070744) и *ACE* (rs4646994) расширяют представления о формировании патологического

процесса и являются основой для создания тест-систем для диагностики предрасположенности и подбора новых мишеней лекарственных средств.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных методов молекулярной генетики, статистического и биоинформационного анализа. Автором использованы разнообразные методы и подходы математической и статистической обработки данных с указанием уровней значимости и доверительных интервалов для используемых статистик, что позволяет судить об обоснованности и достоверности полученных результатов.

Недостатки диссертации

Из недостатков работы можно отметить не четкий переход от раздела с описанием построенных автором схем сигнальных путей к экспериментальному разделу. Остаётся за кадром роль сигнальных путей в этом выборе генов для анализа. Необходимо пояснить, как использовали схемы сигнальных путей при отборе генов.

Данный недостаток не влияет на общее впечатление от работы, т.к. автором обработан и проанализирован большой массив литературных данных, а экспериментальные исследования выполнены и статистически обработаны корректно.

Заключение

Диссертационная работа «Характеристика молекулярно-генетических маркеров патогенеза мигрени» соответствует требованиям ВАК (Положения ВАК № 842), а ее автор, Кондратьева Наталья Сергеевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – «генетика».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании научного коллоквиума
Лаборатории постгеномных исследований Института молекулярной
биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Протокол № 7 от 18 июля 2017 года.

Заведующая лабораторией
постгеномных исследований
кандидат биологических наук

Кудрявцева А.В.

Сведения о составителе отзыва: Кудрявцева Анна Викторовна, кандидат
биологических наук по специальности 03.01.03 – «молекулярная биология»,
ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией постгеномных
исследований Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта
Российской академии наук

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32.

Телефон: +7(499)135-23-91

Эл. адрес: rhizamoeba@mail.ru



Подпись А.В. Кудрявцевой удостоверяю

Ученый секретарь ИМБ РАН

кандидат ветеринарных наук



Бочаров А.А.