

УТВЕРЖДАЮ

Проректор – начальник

Управления научной политики  
и организации научных исследований

МГУ имени М.В.Ломоносова,

А.А.Федянин



« 20 » октября 2016 года

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
М.В.ЛОМОНОСОВА»

Диссертация «Характеристика молекулярно-генетических маркеров патогенеза мигрени» выполнена на кафедре генетики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова».

В период подготовки диссертации с 2011 по 2014 гг. Кондратьева Наталья Сергеевна обучалась в очной аспирантуре на кафедре генетики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова».

В 2011 году Кондратьева Н.С. окончила естественно-географический факультет Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы по специальности «генетика».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2014 году Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением

высшего образования «Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова».

Научный руководитель – доктор биологических наук, доцент Климов Евгений Александрович, ведущий научный сотрудник кафедры генетики биологического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

По итогам рассмотрения диссертации «Характеристика молекулярно-генетических маркеров патогенеза мигрени» принято следующее **заключение:**

#### **Актуальность исследования**

По данным ВОЗ, мигрень является одной из ведущих причин потери трудоспособности (9 место). По данным эпидемиологических исследований, распространённость мигрени в мире за 1 год среди взрослого населения составляет в среднем от 10.2% (Stovner et al., 2007) до 14.7% (Steiner et al., 2013). В России цифры распространённости мигрени превышают мировые показатели почти в 1.5-2 раза – 20.3%, а ежегодные косвенные расходы (потеря дней трудоспособности) по причине первичных головных болей составляют 22.8 млрд долларов США (1.75% от валового внутреннего продукта России) (Auzenberg et al., 2014). Таким образом, мигрень является не только медицинской, но и значимой экономической проблемой.

До сих пор диагноз «мигрень» является исключительно клиническим, и любые диагностические тесты направлены лишь на исключение других причин головной боли (Осипова, 2010). Несмотря на наличие большого количества специфических противомигренозных препаратов, терапия пациентов с мигренью все ещё недостаточно эффективна. Значимой клинической проблемой является хронификация приступов мигрени и развитие хронической ежедневной головной боли, которая возникает у 1% пациентов в год (Katzarava and Limmroth, 2006). При этом около 10% пациентов с мигренью в популяции и 40-60% пациентов, обращающихся в

специализированные центры головной боли, являются резистентными к стандартной терапии (Loder, 2009).

Соответственно, поиск биомаркёров мигрени, подтверждающих данный диагноз, а не опровергающих другие, является ведущим вектором развития в данном научном направлении.

### **Научная новизна и практическая значимость исследования**

Настоящее исследование генетических факторов при 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).

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. Результаты, полученные Кондратьевой Н.С. достоверны и воспроизводимы.

### **Соответствие диссертационной работы избранной специальности**

Диссертационная работа соискателя Кондратьевой Н.С. соответствует избранной специальности 03.02.07 – генетика (согласно п. 17 Паспорта номенклатуры специальностей научных работников по данной специальности).

### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

В диссертации представлены результаты исследований, выполненных самим автором. Личный вклад автора состоит в анализе литературных данных, подготовке черновых вариантов схем сигнальных путей, осуществлении экспериментальной части исследования, обработке, анализе, обобщении полученных результатов и формулировке выводов.

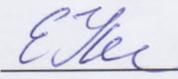
### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Результаты диссертационной работы отражены в 35 публикациях в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 7 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ для защиты диссертаций, 4 статьи 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.

Диссертация Кондратьевой Натальи Сергеевны на тему «Характеристика молекулярно-генетических маркеров патогенеза мигрени» является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований предложены возможные механизмы, приводящие к формированию мигренозного приступа. Работа Кондратьевой Н.С. соответствует критериям, которым должна отвечать диссертация, представленная на соискание ученой степени кандидата наук, и рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика.

Заключение принято на заседании кафедры генетики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». Присутствовало на заседании 20 чел. Результаты голосования: «за» – 20 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 04-16 от 29 сентября 2016 г.

Учёный секретарь  
кафедры генетики  
биологического факультета МГУ,  
в.н.с., к.б.н.

 /Е.А. Карбышева/

Заведующий кафедрой генетики  
биологического факультета МГУ,  
д.б.н., проф.

 /В.В. Зинченко/