

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Пирожкова Сергея Викторовича на диссертационную работу ведущего научного сотрудника Лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Азимовой Юлии Эдвардовны **«Мигрень: особенности патогенеза как основа персонифицированной терапии»**, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология в диссертационный совет Д001.003.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Актуальность диссертационного исследования

Согласно исследованиям Всемирной организации здравоохранения, мигрень рассматривается как вторая ведущая причина потерянных лет жизни вследствие стойкого ухудшения здоровья. Распространенность мигрени в популяции составляет 15–18%. Наряду с интенсивной головной болью, мигрень сопровождается целым комплексом неболевых проявлений продромальной и постдромальной фазами с развитием множества симптомов, которые возникают как во время приступа, так и в межприступном периоде. Самые распространенные из них (фотофобия, фонофобия, тошнота, рвота, астения, раздражительность, снижение концентрации внимания, сонливость, нарушения аппетита) могут длиться до нескольких суток. Благодаря достижениям фундаментальных нейронаук за последние два десятилетия наши представления о нейробиологии мигрени существенно расширились. Сложные взаимоотношения механизмов развития продромального периода, ауры, постдромальной фазы, собственно боли, а также закономерностей течения мигрени как хронического заболевания заставляют рассматривать ее как сложное расстройство нейрогенной природы. Существует устойчивое представление, что инициация приступа мигрени обусловлена взаимодействием эндогенных и экзогенных триггеров. Между тем остаются не до конца понятными механизмы, которые лежат в

основе восприимчивости к воздействию триггеров, и процессы, определяющие инициацию мигренозных атак. Несомненно, что ключевым звеном в патогенезе приступов мигрени является активация и сенситизация тригеминоваскулярной системы (ТВС), а также стволовых и диэнцефальных ядерных образований мозга. Метод полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) при мигрени позволил выявить ассоциированные полиморфные варианты генов восприимчивости, которые обуславливают глутаматергическую нейротрансмиссию, развитие синапсов и нейропластичность, болевую чувствительность, активность металлопротеиназ, сосудистую систему и метаболизм. Хотя остается неясным участие большинства генов в развитии заболевания, данные нескольких GWAS исследований подтверждают роль глутаматергических механизмов в развитии нейрональной гипервозбудимости и процессов тригеминальной ноцицепции. В связи с этим тема и цель диссертационной работы Ю.Э. Азимовой по выяснению роли сочетания полиморфных вариантов генов в патогенезе, симптомообразовании и клиническом течении мигрени представляются весьма актуальными.

**Достоверность и научная новизна результатов исследования,
изложенных в диссертации.**

Исследование проведено на достаточном объеме выборки (544 пациента в наблюдательной части исследования и у 155 проведено генетическое тестирование). Группу контроля составили 362 здоровых человека. Проводился сравнительный анализ и с другими типами головной боли – кластерной и головной болью напряжения. Объем выборки достаточен для получения доказательных результатов исследования. Используются современные экспериментальные методики и методы статистического анализа. Методы оценки и выбор показателей соответствовал поставленным задачам.

В результате проведенного клинико-генетического исследования получены новые данные о патогенезе мигрени, выявлены комплексные генетические полиморфизмы, повышающие риск мигрени.

Для решения поставленных задач автор провела лонгитудинальное клиническое исследования, позволяющее выявить наиболее значимые коморбидные состояния. Выявленные коморбидные состояния предопределили поиск генов-кандидатов для генетического анализа. В дальнейшем анализ комплексных генотипов позволил выявить сочетания генов, значимо влияющих на риск развития мигрени, а также на терапевтический ответ.

Полученные данные объясняют механизмы, которые лежат в основе инициации мигренозных приступов, а также формирования симптомов мигрени и чувствительность к лечению. На основании вышеизложенного следует отметить, что научное исследование Азимовой Ю.Э. проведено в полном объеме, с анализом достаточного количества материала. Сформулированные основные положения имеют высокую научную достоверность и новизну.

Степень обоснованности основных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения и выводы полностью соответствуют цели диссертационной работы, подтверждены анализом клинических результатов исследования и являются значимыми как в фундаментальном, так и практическом плане. Представленные в работе результаты тщательно документированы, полно и наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками.

Полученные в результате научной работы Азимовой Ю.Э. данные не вызывают сомнения в своей обоснованности и достоверности. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, логичны и вытекают из полученных данных.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Впервые автором проведено исследование комплексных генотипов при мигрени – генов фолатного цикла (MTHFR, MTRR, MTHFD1, SHMT1, TYMS), мозгового нейротрофического фактора BDNF, кальцитонин ген-родственного пептида (CGRP), гены системы оксида азота (iNOS, eNOS, nNOS), дофаминергической системы (дофамин-бета гидроксилазы (DBH)), системы холецистокинина (CCKAR, CCKBR, CCK), белка – мишени ботулотоксина SNAP-25 (SNAP25), ангиотензин-превращающего фермента (ACE).

Впервые проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов с клиническими характеристиками, вариабельностью течения заболевания и чувствительности к патогенетической терапии.

Впервые выявлены комплексные генотипы, ассоциированные с высоким риском развития мигрени. Полученные результаты логично дополняют имеющиеся знания о патогенезе мигрени. Результаты работы имеют и практическую значимость. Предложены биомаркеры, позволяющие стратифицированно подходить к терапии мигрени.

Полученные данные патофизиологического исследования Азимовой Ю.Э. является фундаментальной базой для разработки диагностических методов и предикторов эффективности терапии при мигрени.

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа изложена на 180 страницах компьютерного текста. Работа состоит из введения, 11 глав. В работе представлены все необходимые по требованиям ВАК разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы» и «Список литературы». Диссертационная работа содержит 35 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 14 отечественных и 265 иностранных источника.

В разделе «Введение» сформулированы актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология исследования, положения, выносимые на защиту и личный вклад автора.

В главе «Обзор литературы» представлены современные данные о генетике мигрени, результаты новейших исследований.

В главе «Пациенты, материал и методы» представлены критерии включения и невключения, протокол исследования, методики психометрического исследования. Подробно описаны изучаемые показатели. Указаны современные статистические методы обработки материала.

В третьей главе приводятся результаты клинического наблюдения. Выявлены траектории течения мигрени и факторы, влияющие на них.

Четвертая глава посвящена анализу взаимного влияния мигрени и депрессии. Выявлен тип мигрени, при котором учащение приступов головной боли совпадает с депрессией. При этом типе эффективны антидепрессанты различных классов

В пятой главе анализируются клинические особенности медикаментозно-индуцированной головной боли и представленность аддиктивного поведения.

Шестая глава посвящена анализу генов, кодирующих ферменты-регуляторы функции сосудов. В седьмой главе проводился анализ взаимосвязи мигрени и полиморфизмов гена, кодирующего микроРНК.

В восьмой главе приводятся результаты анализа взаимосвязи мигрени и полиморфизмов генов, регулирующих функцию нейрональных лигандов, ферментов и рецепторов. Связи мигрени с полиморфизмом гена CGRP, получено не было. Однако, получено, что сочетание полиморфизмов генов мозгового нейротрофического фактора и гена кальцитонин-ген родственного пептида ассоциированы с мигренью. Выявлено, что полиморфизм гена MTDH, регулирующим активность глутаматергической системы, оказался специфичным для мигрени и кластерной головной боли, но не для головной боли напряжения.

Получена связь гена дофамин-бета-гидроксилазы с многими клиническими показателями, в первую очередь количеством потребляемых. Выявлена ассоциация полиморфизмов гена мозгового нейротрофического фактора и хронической мигрени, а гена катехол-О-аминотрансферазы – с депрессией. Получены полиморфизмы генов фолатного цикла с риском мигрени.

В 9 главе анализируются связи комплексных генотипов, полученных ранее, с мигренью. Сочетание нескольких полиморфизмов, регулирующих функцию нескольких нейромедиаторных систем, а также влияющих на нейрональную возбудимость, значимо ассоциированы с мигренью. Выявлены также протекторные полиморфизмы, ассоциированные с отсутствием мигрени.

В десятой главе проводится анализ связи комплексных полиморфизмов и ответа на стандартную терапию мигрени. Получены предикторы неадекватного ответа на стандартную терапию.

Выводы доказательно разработаны. соответствуют ее цели и задачам, основаны на полученных достоверных результатах исследования. На основании полученных результатов, достоверность которых не вызывает сомнений, диссертантом сформулированы основные научные положения. Практические рекомендации сформулированы лаконичны и конкретно, вытекают из результатов исследований, полученных автором, и носят прикладной характер. Список литературы составлен в соответствии с библиографическими требованиями.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Материалы диссертации используются при обследовании и лечении пациентов с мигренью в ООО «Университетская клиника головной боли», при обучении ординаторов и аспирантов в Первом МГМУ им. И.М.Сеченова, Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, при подготовке лекций и научно-практических статей и рекомендаций для практикующих врачей.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации.

Количество и качество публикаций соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации. Материалы исследования представлены в виде докладов и обсуждены на различных научных съездах, симпозиумах и конференциях, в том числе и с международным участием. По теме диссертации опубликовано 53 печатных работы, в том числе 26 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для докторских диссертаций. 6 статей - в международных журналах, включенных в электронных базах данных SCOPUS, Web of Science, PUBMED. Личный вклад автора – 90%.

Автореферат диссертации составлен с соблюдением установленных требований, дает полное представление о выполненной научной работе и соответствует основным научным положениям диссертации, выносимым на защиту.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к работе нет. В процессе ознакомления с работой возникли вопросы:

1. Возможно ли дополнить классификацию и критерии мигрени, исходя из полученных данных?
2. Исходя из полученных новых данных, какие еще системы могут быть целями специфической терапии мигрени?

Заключение.

Диссертационное исследование Азимовой Юлии Эдвардовны «Мигрень: особенности патогенеза как основа персонифицированной терапии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных лично автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно рассматривать как новое научное достижение современной патологической физиологии. Диссертация содержит новое

решение актуальной научной проблемы по диагностике мигрени и оптимизации ведения пациентов с мигренью, имеющее важное значение для патофизиологии, неврологии и медицины в целом.

Диссертация Азимовой Ю.Э. соответствующей основным квалификационным критериям, предъявляемым к докторским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016г), а его автор, Азимова Юлия Эдвардовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры
Патофизиологии ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова

Пирожков Сергей Викторович

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2
Телефон: 8(499) 622-9647
Электронная почта: pirozhkov_s_v@staff.sechenov.ru
Адрес в интернете: <https://rmapo.ru/>

Подпись доктора медицинских наук, профессора Пирожкова Сергея Викторовича заверяю

Ученый секретарь совета ФГАОУ ВО Первый
Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова,

доктор медицинских наук, профессор Воскресенская Ольга Николаевна

04.03.2024

