

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Цыгана Василия Николаевича 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

По данным ВОЗ мигрень является одной из ведущих причин потери трудоспособности (2 место среди всех заболеваний по количеству лет с потерей трудоспособности). По данным эпидемиологических исследований распространенность мигрени в мире за 1 год среди взрослого населения составляет в среднем от 10 до 15%. В России цифры распространенности 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 1.75% от валового внутреннего продукта России.

До сих пор диагноз мигрени является исключительно клиническим, и любые диагностические тесты направлены лишь на исключение других причин головной боли. Существуют и проблемы терапии мигрени. Так, специфические противомигренозные средства, триптаны, могут купировать лишь два приступа из трех, а неспецифические средства для профилактики мигрени должным образом могут принимать лишь 24% пациентов. Остальные отказываются от терапии либо в результате непереносимости, либо из-за неэффективности.

Наличие мигрени у родственника первой степени родства увеличивает риск развития мигрени без ауры в 1,9 раз, мигрени с аурой – в 1,4. В настоящее время проведено несколько десятков геномных исследований,

позволивших выделить полиморфизмы, характерные для пациентов с мигренью. Изучена связь полиморфизма ряда генов-кандидатов с развитием мигрени, но роль этих полиморфизмов в патогенезе мигрени не исследована. Остается не ясным, каким образом влияют общие с коморбидными заболеваниями полиморфизмы на патофизиологию мигрени, а также на формирование симптомов и течение заболевания. Исследование генетической предрасположенности, поиск генов-кандидатов, общих для мигрени и коморбидных заболеваний представляется актуальным и перспективным направлением.

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

В исследование включено достаточное для статистической обработки количество пациентов, имеются группы сравнения и группа контроля. Методы статистического анализа современны и адекватны. Методы клинической оценки и выбор показателей соответствовал поставленным задачам.

Впервые проведено лонгитудинальное наблюдение в отечественной популяции пациентов с мигренью, позволяющее определить траектории течения заболевания и формы мигрени, а также комплексное популяционное исследование распространенности полиморфизмов генов-кандидатов при мигрени. Впервые показана взаимосвязь полиморфных вариантов генов с риском развития мигрени, ее клиническими характеристиками, течением и чувствительностью к патогенетической терапии. Значимость ассоциации комплексных генотипов с мигренью позволяет рассматривать ряд сочетаний полиморфизмов как биомаркер мигрени. Таким образом, научное исследование Азимовой Ю.Э. проведено в полном объеме, с анализом достаточного количества материала, сформулированные основные положения не вызывают сомнений и возражений, имеют высокую научную

достоверность и новизну приводимых в диссертации выводов и рекомендаций.

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

Цель исследования заключалась в определении роли сочетания полиморфных вариантов генов в патогенезе, симптомообразовании и клиническом течении мигрени. Сформулированные в диссертации задачи исследования, а также используемые схемы экспериментов и применяемые методы полностью соответствуют цели диссертации, корректны и достаточны для её достижения. Все это позволяет рассматривать диссертацию как всеобъемлющий труд, включающий в себя комплексный клинико-генетический материал.

Сформулированы четкие критерии включения и невключения в исследование. Изучаемые показатели были выбраны в соответствии с рекомендациями Международного общества головной боли и рекомендациями Национального Института Здоровья и Клинического совершенства по проведению контролируемых исследований по купированию приступов мигрени у взрослых. Тщательно прописаны все проводимые процедуры.

Использованы современные методы статистической обработки, а также современные программы, позволяющие проводить поиск генов-кандидатов, а также ассоциации изменения аллелей с мигренью.

Таким образом, методологический уровень диссертационной работы Азимовой Ю.Э. соответствует мировым стандартам. Полученные в результате научной работы Азимовой Ю.Э. данные не вызывают сомнения в своей обоснованности и достоверности. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, логично соответствуют поставленным задачам.

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа изложена на 180 страницах компьютерного текста. Работа состоит из введения, 11 глав: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы» и «Список литературы», что соответствует требованиям ВАК. Текст диссертации изложен научным языком и снабжён обширным иллюстративным материалом. Диссертационная работа содержит 35 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 14 отечественных и 265 иностранных источника.

Наиболее значимые результаты исследований представлены в семи развёрнутых обоснованных выводах и соответствуют цели и задачам исследования. Содержание автореферата отражает основные положения диссертации. Имеются все основания признать работу завершённой.

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 электронные базы данных SCOPUS, Web of Science, PUBMED.

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. Изучались ли генетические полиморфизмы при различных формах лицевых болей? Были ли общие механизмы с мигренью?
2. Насколько часто встречается боль в других участках тела при приступе мигрени? Существует ли связь с генетикой?

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, которые можно рассматривать как новое научное достижение. 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.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова»



Цыган Василий Николаевич

Цыган Василий Николаевич, 94044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, дом 37«А»

Эл.почта: vmeda-na@mil.ru

Тел. 8 (812)-292-32-23

Адрес в интернет: <https://www.vmeda.org/>

Подпись доктора медицинских наук, профессора Цыгана Василия Николаевича заверяю



Начальник отдела кадров
Военно-медицинской
академии
имени С.М. Кирова
Д. Гусев

01.03.2021