

УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор биологических наук,
профессор РАН Ребриков Д.В.



2021г

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Азимовой Юлии Эдвардовны на тему «Мигрень: особенности патогенеза как основа персонифицированной терапии», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 - Патологическая физиология.

Актуальность темы исследования.

Мигрень является распространенным и социально значимым заболеванием. Мигрень занимает второе место среди всех заболеваний-причин нетрудоспособности (индекс YLD, количество лет, прожитых с нетрудоспособностью), а в популяции женщин 15-49 лет – первое место. Семейный анамнез мигрени отмечается у 42% пациентов. Установлена взаимосвязь мигрени с 38 генетическими локусами, полиморфные изменения

которых ассоциированы с особенностями функциональной активности нейронов, гладкомышечных клеток стенки менингеальных сосудов, трофическими процессами в мозге. Тем не менее, ни один из выявленных ранее связанных с мигренью генетических полиморфизмов не обладает значимостью генетического биомаркера. Основная цель диссертационного исследования Азимовой Ю.Э. сосредоточена на выявлении взаимосвязи сочетанных генетических полиморфизмов с риском развития мигрени, особенностями клинических проявлений мигрени и ответом больных на проводимую терапию. Учитывая вышесказанное, можно считать диссертационную работу Ю.Э. Азимовой актуальной и практически значимой.

Связь с планом научных исследований.

Диссертационная работа Азимовой Ю.Э. на тему «Мигрень: особенности патогенеза как основа персонифицированной терапии», выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности Федерального государственного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». Содержание работы соответствует формуле специальности 14.03.03 – патологическая физиология и области ее исследований.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В диссертационной работе впервые проведено лонгитудинальное наблюдение пациентов с мигренью в российской популяции, позволяющее определить траектории течения заболевания и формы мигрени. Проведено комплексное популяционное исследование распространенности полиморфизмов генов-кандидатов 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*). Автором проведен детальный поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов с клиническими характеристиками, вариабельностью течения заболевания и чувствительностью к патогенетической терапии. Изучено также влияние комплексных генотипов на риск развития мигрени, ее патогенез, клиническую картину, а также эффективность антимигренозной терапии. Ряд обнаруженных полиморфизмов и комплексных генотипов могут рассматриваться как биомаркеры мигрени, отражающие особенности патогенеза заболевания и способствующие подбору персонифицированной терапии.

Выводы диссертации обоснованы и базируются на анализе достаточного количества фактического материала с применением современных методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам научной работы, подтверждают основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Научная и практическая значимость полученных автором диссертации результатов.

Данные, полученные в результате диссертационного исследования, расширяют представления о механизмах развития, особенностях клинического течения, коморбидности и чувствительности к терапии значимого неврологического заболевания мигрени.

Предложенный автором работы новый метод оценки комплексных генетических полиморфизмов вносит существенный вклад в представления о патогенезе мигрени. Установленные комплексные генотипы, влияющие на

риск развития мигрени, могут рассматриваться в качестве биомаркеров мигрени, что дает основу для разработки комплекса мероприятий по профилактике. Выявленные комплексные генотипы, ассоциированные с нечувствительностью больных с мигренью к стандартной терапии, могут стать основой для разработки персонализированного патогенетического лечения. Сопоставление результатов исследования с таковыми других авторов дают основания считать, что полученные в работе данные являются новыми и достоверными. В диссертационном исследовании приведено достаточное количество гистограмм, таблиц и расчетных данных, что позволяет объективно оценивать фактические данные исследования. Результаты работы доложены и обсуждены на российских и международных конференциях и съездах с участием как сотрудников экспериментальных лабораторий, так и практикующих врачей.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Научные положения и фактические данные, приведенные в диссертационной работе, могут быть использованы как научно-исследовательскими коллективами, разрабатывающими различные аспекты этиологии и патогенеза мигрени, так и лечебных учреждений, участвующих в процессах диагностики и лечения этого заболевания. Данные диссертации могут быть включены в материалы лекций и практических занятий для студентов, ординаторов и аспирантов, проводимых на кафедрах неврологии, патофизиологии, а также - в программы обучения циклов профессиональной переподготовки, повышения квалификации и тематического усовершенствования специалистов.

Личный вклад автора диссертационного исследования.

Азимова Ю.Э. самостоятельно сформулировала цель и задачи исследования, дизайн исследования; проводила клиническую оценку пациентов; участвовала в сопоставлении клинических результатов с генетическими данным; выполняла статистический анализ фактических результатов, участвовала в процессе их научной интерпретации; участвовала в написании научных статей по теме диссертационной работы; делала устные и стендовые сообщения на конференциях.

Структура и объем диссертации.

Диссертация построена по традиционному плану. Ее материалы изложены на 180 страницах машинописного текста. Работа включает введение, обзор данных литературы, описание материалов и методов, результаты исследования с их обсуждением, заключение, выводы и список цитируемой литературы, содержащий 14 отечественных и 265 зарубежных источников. Рукопись содержит 35 таблиц и 14 рисунков. Диссертация изложена академичным языком, грамматически и стилистически правильно; представлена целостно и логично.

По результатам диссертационной работы автором опубликовано 53 печатных работы, из них 32 в изданиях рекомендованных ВАК.

Диссертация написана литературным языком, рисунки и таблицы хорошо иллюстрируют изложенный материал. При анализе материалов диссертации Азимовой Ю.Э. принципиальных замечаний нет. Автореферат соответствует содержанию диссертации, а тема исследования - специальности 14.03.03 - Патологическая физиология.

Таким образом, диссертационная работа Азимовой Юлии Эдвардовны на тему: «Мигрень: особенности патогенеза как основа персонифицированной терапии», представленная на соискание ученой степени доктора

медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология, в которой на основании выполненных автором исследований о роли генетических полиморфизмов в симптомообразовании мигрени разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии перспективного направления в патологической физиологии.

Отзыв обсужден и одобрен на научно-методической конференции сотрудников кафедры общей патологии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», протокол № 01 от «17» февраля 2021 г.

Заведующий кафедрой общей патологии
медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук,
доцент (специальность 14.03.03 – патологическая физиология,
14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология)

С. Чау Чаусова Светлана Витальевна

Подпись д.м.н. С.В.Чаусовой удостоверяю



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Тел. +7 (495) 434-0329

Эл.почта: rsmu@rsmu.ru

Сайт: <https://rsmu.ru>