ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Замерграда Максима Валерьевича на диссертационную работу ведущего научного сотрудника Лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждении «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 учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Актуальность диссертационного исследования

Головная боль – одна из самых распространенных причин обращения к врачам самых разных специальностей. Распространённость мигрени в популяции стран Европы и США в среднем составляет 14% (17% среди женщин и 8% среди мужчин). По данным популяционного исследования, проведенного в 2009 в России, распространенность мигрени оказалась еще выше и составила 20,8%.

Большая распространенность этого заболевания и его социальная значимость требуют усовершенствования методов диагностики. В настоящее время диагностика мигрени основывается исключительно на клинических признаках, а диагноз не может быть подтвержден объективными лабораторными или инструментальными данными. Это обстоятельство делает крайне актуальным поиск биомаркеров, облегчающих диагностику мигрени и дающих возможность прогнозировать течение заболевания и ответ на терапию.

Однако поиск биомаркеров мигрени преследует не только прикладные цели. Он способствует решению научной проблемы по изучению этиологии и патофизиологии этого крайне распространенного заболевания. Все эти обстоятельства делают тему исследования Ю.Э. Азимовой чрезвычайно актуальной и своевременной.

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

Научные положения представляются обоснованными, о чем свидетельствует комплексный подход к решению научной проблемы, продемонстрированный автором. В ходе подготовки к исследованию автор обобщил опыт отечественных и зарубежных ученых. Применен современный и высокоточный метод генетического тестирования. Полученные в ходе научного исследования данные проанализированы с использованием современных статистических методов анализа. Результаты, полученные в ходе исследования корректно сопоставлены с данными зарубежных исследований, изучающих патофизиологические и генетические механизмы мигрени. Полученные результаты исследования успешно внедрены в практику и учебный процесс. Результаты исследования обсуждены на крупных российских и международных конгрессах, а также опубликованы в рецензируемых научных изданиях, в том числе из перечня, рекомендуемых ВАК. Научные положения диссертации логично вытекают из фактического материала, полученного в результате клинического и генетического исследования. Представленные в работе результаты тщательно документированы, полно и наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками.

Таким образом, полученные Азимовой Ю.Э. результаты не вызывают сомнения в своей обоснованности и достоверности. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, логично соответствуют поставленным задачам и соответствуют формуле специальности.

Достоверность и научная новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность проведенного исследования определяется репрезентативностью выборки клинических и экспериментальных наблюдений, наличием групп сравнения, использованием современных экспериментальных методик и методов статистического анализа. Автор

проанализировал большой массив данных. Использовались современные методики сбора и обработки материала и исходной информации.

Проведенное исследование включало использование адекватных задачам клинических, психологических методов оценки, а также генетического тестирования. Объем клинико-экспериментальных наблюдений достаточен для получения доказательных результатов исследования. Автором диссертационного исследования получены новые данные о патогенезе мигрени, выявлены комплексные генетические полиморфизмы, повышающие риск возникновения мигрени.

Для решения поставленных задач автор провела лонгитудинальное клиническое исследование, позволяющее выявить наиболее значимые коморбидные состояния, которые во многом предопределили поиск генов-кандидатов для генетического анализа. Анализ комплексных генотипов позволил выявить сочетания генов, значимо влияющих на риск развития мигрени, а также на терапевтический ответ, что также подтверждает новизну научных положений проведенного исследования.

Полученные данные дополняют знания о патогенезе мигрени, раскрывают особенности взаимодействия холицистокининовой, дофаминергической систем, а также функции фолатного цикла у пациентов с мигренью. Установлено, что сочетанные изменения в функционировании этих систем повышают риск развития мигрени. Важным с практической точки зрения результатом является получение биомаркеров-предикторов ответа на терапию мигрени, что позволяет стратифицировать пациентов при подборе лечения.

На основании вышеизложенного следует отметить, что научное исследование Азимовой Ю.Э. проведено в полном объеме, с анализом достаточного количества материала. Сформулированные основные положения не вызывают сомнений и возражений, что обуславливает высокую научную достоверность и новизну приводимых в диссертации выводов и рекомендаций.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Полученные диссертантом данные актуальны и имеют важное практическое значение. Автором доказано, что сочетание полиморфизмов рецептора холецистокинина В и катехол-О-метилтрансфераза могут рассматриваться в качестве биомаркеров, отражающих высокий риск развития мигрени. Сочетание полиморфных вариантов генов рецептора холецистокинина В, NO-оксидазы 3, моноаминоксидазы А и метадгерина – может рассматриваться как предиктор отсутствия ответа на стандартную терапию мигрени. Данные полиморфизмы обуславливают каскад патофизиологических изменений, происходящих при мигрени и приводящих в конечном итоге к нейрональной гипервозбудимости и повышению выделения кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP).

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 (обзор литературы, пациентов, материала и методов, изложения экспериментальной части собственных исследований и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Диссертационная работа содержит 35 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 14 отечественных и 265 иностранных источника.

В введении на основании анализа репрезентативных литературных источников обоснована актуальность и новизна проведенного исследования, представлены цель и задачи, представлены научная новизна и практическая значимость полученных результатов, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» проведен анализ имеющихся литературных источников. Приведены результаты исследований полигеномного поиска

ассоциаций, однонуклеотидных полиморфизмов, семейных форм мигрени, что подтвердило обоснованность изучения генетического фактора в патогенезе мигрени. Подробный анализ литературы, проведенный автором, показал, что за исключением редких семейных форм мигрени (семейная гемиплегическая мигрень) ни один выявленный ранее полиморфизм не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для того, чтобы рассматриваться в качестве биомаркера. Это обстоятельство делает обоснованным проведение исследования.

В главе «Пациенты, материал и методы» подробно раскрыта клиническая и экспериментальная часть работы. Описана методология клинического обследования пациентов, генетического тестирования. Статистические методы, применяемые автором при анализе полученных данных и выявлении закономерностей современны и соответствуют поставленным задачам.

Следующие главы посвящены изложению полученных автором результатов. Так, в третьей главе автор подробно приводит результаты анализа лонгитудинального наблюдения за крупной когортой пациентов с мигренью, с анализом коморбидных состояний. Показано, что главными факторами, ухудшающими течение мигрени, становятся депрессия и чрезмерный прием обезболивающих средств.

Четвертая глава посвящена анализу взаимного влияния мигрени и депрессии. Показано, что при варианте сочетания этих двух заболеваний, когда учащение приступов мигрени совпадает с появлением депрессивной симптоматики, антидепрессанты различных групп (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, антидепрессанты с мультимодальным действием) эффективны как в отношении депрессии, так и для профилактики мигрени. Тем самым можно предположить, что в основе мигрени и депрессии могут лежать общие патогенетические механизмы – важная основа для будущих научных исследований.

В пятой главе раскрываются закономерности формирования лекарственно-индуцированной головной боли, осложняющей течение мигрени. Также обсуждаются общие с мигренью механизмы развития.

Анализ коморбидных с мигренью заболеваний предопределил выбор генов-кандидатов для последующего генетического исследования. В шестой главе приводятся данные о взаимосвязи мигрени с полиморфизмами генов, кодирующих структуру ферментов, участвующих в регуляции сосудистой системы. Получены ассоциации с полиморфизмами генов ангиотензин-превращающего фермента NO-синтазы. Тем не менее связь с мигренью была не столь значима, чтобы использовать эти полиморфизмы в качестве маркера заболевания.

В седьмой главе проводился анализ взаимосвязи мигрени и полиморфизмов гена, кодирующего миркоРНК. Эти полиморфизмы могли обуславливать развитие кардиоваскулярной патологии у пациентов с мигренью. Тем не менее, ассоциаций получено не было.

В восьмой главе приводятся результаты анализа взаимосвязи мигрени и полимофизмов генов, регулирующих функцию различных нейромедиаторных систем в ЦНС. Поскольку мигрень связана с повышением выделения кальцитонин-ген родственного пептида, то ген, кодирующий этот пептид оказался первым кандидатом. Связи мигрени с геном CGRP получено не было. Однако, получено, что сочетание полиморфизмов генов мозгового нейротрофического фактора и гена кальцитонин-ген родственного пептида ассоциированы с мигренью.

Проводился анализ ассоциации полиморфизма гена MTDH, кодирующего метадгерин, с мигренью. Ранее была показана связь этого полиморфизма с мигренью в крупном полигеномном исследовании. Не было получено связи с симптомами мигрени. Тем не менее, полиморфизм MTDH оказался специфичным для мигрени и кластерной головной боли, но не для головной боли напряжения.

Исходя из наличия у пациентов с мигренью, осложненной лекарственно-индуцированной головной болью, элементов аддиктивного поведения, анализировались полиморфизмы генов, участвующих в формировании аддикций. Была получена связь гена дофамин-бета- гидроксилазы с такими показателями, как количество потребляемых пациентами анальгетиков и кожная аллодиния. Выявлена ассоциация полиморфизмов гена мозгового нейротрофического фактора и хронификации мигрени, а гена катехол-О-аминотрасферазы – с коморбидной депрессией. Получены ассоциации мигрени и полиморфизмов генов фолатного цикла.

Поскольку мигрень представляет собой комплексное заболевание, затрагивающее различные нейромедиаторные системы, в главе 9 проведен анализ связи комплексных генотипов с мигренью. Показано, что сочетание нескольких полиморфизмов, анализируемых в предыдущих главах, значимо ассоциированы с мигренью. Впервые показаны и протекторные полиморфизмы, ассоциированные с отсутствием мигрени.

В десятой главе проводится анализ связи комплексных полиморфизмов и ответа на терапию. Получены значимые ассоциации нескольких комплексных полиморфизмов с неэффективностью стандартной терапии мигрени, что может быть использовано при стратификации пациентов с целью подбора профилактического медикаментозного лечения.

Выводы исследования логичны и основаны на полученных в ходе исследования данных. Разработаны рекомендации, которые могут быть использованы как при диагностики мигрени, так и для стратификации пациентов при подборе профилактической терапии.

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.

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

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет. В разделе «Введение» не указаны данные об одобрении протокола исследования комиссией по этике. В работе имеются немногочисленные опечатки. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы, не уменьшают научно-практической значимости проведенного исследования.

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), а его автор, Азимова Юлия Эдвардовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология.

Доктор медицинских наук,
Профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации Замерград Максим Валерьевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Замерграда Максима Валерьевича заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
кандидат медицинских наук, доцент Савченко Людмила Михайловна

02.03.2021

Адрес ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Телефон: +7 (495) 680-05-99 доб.900
Электронная почта: rmapo@rmapo.ru
Адрес в интернете: https://rmapo.ru/