

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.003.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И
ПАТОФИЗИОЛОГИИ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25.03.2021 № 2

О присуждении Азимовой Юлии Эдвардовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Мигрень: особенности патогенеза как основа персонифицированной терапии» по специальности 14.03.03 – патологическая физиология принята к защите 17.12.2020 (протокол заседания № 16) диссертационным советом Д 001.003.01, созданным на базе Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8; утвержден приказом Рособрнадзора от 07.03.2008 №420-264; срок полномочий совета продлен приказом Рособрнадзора от 09.09.2009 №1926-1299 с внесением изменений приказами Минобрнауки России от 23.06.2015 №656/нк; 14.10.2016 №1252/нк; 24.09.2019 №851нк; 12.12.2019 №1203нк).

Соискатель Азимова Юлия Эдвардовна, 1977 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Мигрень: динамический клинико-электрофизиологический, биохимический и фармакологический анализ» по специальности 14.00.13 – нервные болезни защитила в диссертационном совете Д.208.040.07 при Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова в 2006 году.

Работает в ООО «Университетская клиника головной боли» в должности врача-невролога с 2011 года по настоящее время, а также в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский

институт общей патологии и патофизиологии» в должности ведущего научного сотрудника лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли с 2018 года по настоящее время.

Диссертация выполнена в лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Кукушкин Михаил Львович** - заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;

доктор медицинских наук **Амелин Александр Витальевич** - профессор кафедры неврологии, заведующий лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии имени А.В. Вальдмана Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Пирожков Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

Цыган Василий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования

Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова Министерства обороны Российской Федерации,

Замерград Максим Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) в своем положительном отзыве, подписанным Чаусовой Светланой Витальевной, доктором медицинских наук, доцентом, заведующей кафедрой общей патологии медико-биологического факультета, указала, что диссертационная работа Азимовой Юлии Эдвардовны «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.

Диссертация соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335), а её автор, Азимова Юлия Эдвардовна, заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология.

Соискатель имеет 112 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 52 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 26 работ (6 статей в международных журналах, включенных в электронные базы данных SCOPUS, Web of Science, PUBMED, входящих в Q1/Q2). Сведения об опубликованных соискателем работах достоверны. Объем научных изданий 17,3 печ.л. Авторский вклад 75-80%.

Наиболее значительные работы:

1. Генетические предикторы терапевтического ответа при мигрени / **Ю.Э. Азимова**, Е.А. Климов, Е.А. Наумова, З.Г. Кокаева, О.И. Рудько, К.В. Скоробогатых, А.В. Амелин, М.Л. Кукушкин // Российский журнал боли. – 2020. - Т. 18, № 4. - С. 19-23.

2. Сочетанные генотипы генов, кодирующих белки холецистокининергической системы и ферменты фолатного цикла в значительной степени связаны с мигренью. / **Ю.Э. Азимова**, Е.А. Климов, Е.А. Наумова., З.Е. Кокаева, А.И. Зайцева, Н.С. Кондратьева, А.А. Анучина, Щ.И. Рудько, К.В. Скоробогатых, А.В. Амелин, М.Л. Кукушкин. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2020.- Т. 64.- 5-15.

3. Eptinezumab for Prevention of Chronic Migraine: Results of 2 Intravenous Infusions in the Phase 3 PROMISE-2 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy–2) Trial. / M. Ashina, P.J Goadsby, R.B. Lipton, **J. Azimova**, P. Winner, B. Schaeffler, D. Biondi, S. Bhattacharya, J. Smith, R. Cady. // Headache. – 2018. - V.58. – P. 1287-1288

4. Biomarkers of migraine: part 1 – genetic markers. / N. Kondratieva, E. Naumova, Z. Kokaeva., A. Anuchina, O. Rudko, E. Klimov, **J. Azimova**, K. Skorobogatykh, A. Sergeev, G. Tabeeva. // Journal of the Neurological Sciences. - 2016. - V. 369. - P. 63-76.

5. Headache service quality: evaluation of quality indicators in 14 specialist-care centres. / S. Schramm, D. Uluduz, A. Siva, U. Uygunoglu, R.G. Gouveia, R. Jensen, G. Gvantsa, M. Mania, M. Braschinsky, E. Filatova, N. Latysheva, V. Osipova, K. Skorobogatykh, **J. Azimova**, A. Straube, O.E. Eren, P.

Martelletti, V. De Angelis, A. Negro, M. Linde, et al. // The Journal of Headache and Pain. - 2016. - V.17, № 1. – P.111-117.

6. **Azimova Yu.E.**, Tabeeva G.R. Topiramate in the treatment of chronic migraine // Neuroscience and Behavioral Physiology. - 2014. - Vol. 44, № 3. - P. 310-314.

На автореферат диссертации поступили отзывы от:

1) **Филатовой Елены Глебовны**, доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

2) **Ахмадеевой Лейлы Ринатовны**, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

3) **Власова Тимура Дмитриевича**, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России;

4) **Екушевой Евгении Викторовны**, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой нервных болезней Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр» ФМБА России;

5) **Перцова Сергея Сергеевича**, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина»;

6) **Корешкиной Марины Игоревны**, доктора медицинских наук, профессора, руководителя центра лечения головной боли клиники «Скандинавия» ООО «АВА-ПЕТЕР» (г. Санкт-Петербург);

7) **Соколова Алексея Юрьевича**, доктора медицинских наук, заведующего отделом нейрофармакологии и лабораторией экспериментальной

фармакологии и терапии боли Института фармакологии имени А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются признанными специалистами в данной отрасли науки, а также наличием у них публикаций по исследованиям, близким к проблеме диссертационной работы соискателя (публикации размещены на сайте ФГБНУ «НИИОПП»: www.niiorp.ru), и, таким образом, способны определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработана научная концепция** о роли комплексных генотипов в патогенезе мигрени, позволившая расширить представления о механизмах развития и клинических проявлениях заболевания;

- **предложена оригинальная научная гипотеза** по оценке степени риска развития мигрени и характера терапевтического ответа на основании выявления сочетанных полиморфных вариантов генов (комплексных генотипов), ассоциированных с развитием мигрени для разработки персонализированного подхода к ведению пациентов;

- **введено новое понятие** «мигрень, ассоциированная с депрессией», которое описывает состояние учащения приступов мигрени при появлении симптомов депрессии с положительным ответом на антидепрессанты.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказаны** положения, расширяющие представления о комплексных генотипах в патогенезе мигрени, заключающиеся в том, что сочетание полиморфизмов генов системы холецистокинина (ССКАR_rs1800857:T; ССКВR_rs1805000:T), катехоламинов (МАОА_VNT:350), мозгового

нейротрофического фактора (BDNF_rs11030107:T;), фолатного цикла (MTHFR_rs1801133:T; MTR_rs1805087:A; MTRR_rs1801394:A) увеличивает риск развития мигрени, а наличие сочетанных изменений в генах MAOA_VNT:380; nNOS1_rs41279104:C; eNOS3_rs2070744:C; DBH_rs6271:C снижают риск развития мигрени; сочетание генетических полиморфизмов (ССКBR_rs1805000:T (рецептор холецистокинина В), eNOS3_rs2070744:T (NO-оксидаза 3), MAOA_VNT:350 (моноаминоксидаза А), MTDH_rs1835740:C (метадагерин)) позволяет прогнозировать высокую устойчивость пациентов к стандартной противомигренозной терапии;

- применительно к проблематике диссертации **результативно использован комплекс** существующих базовых методов исследования, в том числе по выявлению связанных с мигренью сочетанных генотипов при помощи программы анализа полигенных данных APSampler v3.6.;

- **изложены положения** о клинической и генетической гетерогенности мигрени;

- **изучены причинно-следственные** связи между генотипом и особенностями клинической картины мигрени, а также ответом на профилактическое лечение;

- **проведена модернизация** существующих алгоритмов терапии мигрени, позволяющая сократить продолжительность и эффективность подбора превентивного лечения заболевания.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **разработан и внедрен** алгоритм персонифицированного ведения пациентов с мигренью в ООО «Университетская клиника головной боли»;

- **определены перспективы** практического использования способов предикции течения мигрени и ответа на стандартную антимигренозную терапию в условиях специализированного центра головной боли;

- **создана модель** практических рекомендаций по ведению пациентов с мигренью в условиях специализированного центра головной боли;

- **представлены биомаркеры**, позволяющие проводить персонафицированную терапию пациентам с мигренью.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты получены на сертифицированном оборудовании: реакция ПЦР проведена на амплификаторе T100 (Bio-Rad, США) и амплификаторе для ПЦР-РВ CFX96 (Bio-Rad, США).

Теория построена на известных, проверяемых данных о распространенности мигрени и коморбидных заболеваний в других странах (страны ЕС, США, Грузия, Иран) [Stovner L.J., et al., 2018].

Все полученные генетические данные проверялись тестом на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Использовано сравнение авторских данных и данных по частотам аллелей и генотипов, полученных ранее Anttila V., et al., 2010, Schürks M., et al., 2010. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, в частности по представленности полиморфизмов генов MTHFR и ACE, связи полиморфизма MTDH с клинической картиной мигрени в популяциях скандинавских стран и Турции [Ran K., et al., 2018, Bahadir A., et al., 2013]/

Идея персонафицированной терапии базируется на анализе практики использования новых препаратов для лечения мигрени (анти-CGRP терапия) у пациентов с неудачными попытками приема 2-4 классов препаратов для превентивной терапии данного заболевания [Ferrari M.D., et al., 2019], обобщении передового опыта по персонафицированному ведению пациентов с мигренью [Silberstein S.D., et al., 2012].

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации: сбор жалоб и анамнеза, общий и неврологический осмотр, анализ дневника головной боли, психометрическое тестирование, генетическое

тестирование. Поиск генов-кандидатов, осуществлялся с использованием программы PathwayStudio10 (Elsivier). Для определения ассоциации аллелей исследованных замен с мигренью применена программа WinPepi (PEPI-for-Windows).

Личный вклад соискателя состоит в:

формулировании проблемы и темы диссертации, планировании и непосредственном участии в выполнении исследований, систематизации, статистической обработке и научной интерпретации результатов клинического, психометрического и генетического исследования. Автор участвовала в написании научных статей по теме диссертационной работы, представляла результаты на научных конференциях.

Генетическое тестирование проведено с участием сотрудников биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Е.А.Климова и Н.С.Кондратьевой.

Диссертация Азимовой Ю.Э. является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области изучения роли генетических полиморфизмов в симптомообразовании мигрени, что имеет существенное значение для развития патологической физиологии и соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335), а её автор, Азимова Юлия Эдвардовна, заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология.

На заседании 25.03.2021 диссертационный совет принял решение присудить Азимовой Ю.Э. учёную степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 17 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета



Шабалин Владимир Николаевич

И.о. учёного секретаря
диссертационного совета



Карганов Михаил Юрьевич

25 марта 2021 г.

