

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.214.01 НА
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ОБЩЕЙ ГЕНЕТИКИ
ИМ. Н.И. ВАВИЛОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК**

аттестационное дело №_____

решение диссертационного совета от 19.10.2017 протокол № 11

О присуждении Кондратьевой Наталье Сергеевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Характеристика молекулярно-генетических маркеров патогенеза мигрени» по специальности 03.02.07 – генетика принята к защите «25» мая 2017 г., протокол №5, диссертационным советом Д002.214.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук (ИОГен РАН), Москва, 119991, ГСП-1, ул. Губкина, д. 3, приказ МинобрнаукиРФ №105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Кондратьева Наталья Сергеевна, 1988 года рождения, в 2011 году окончила естественно-географический факультет Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы в городе Уфа по специальности «генетика».

С 2011 по 2014 год Кондратьева Н.С. являлась очным аспирантом кафедры генетики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2014 году Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель – доктор биологических наук, доцент Климов Евгений Александрович, ведущий научный сотрудник кафедры генетики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты: Голимбет Вера Евгеньевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией клинической генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научный центр психического здоровья", г. Москва и Буздин Антон Александрович - доктор биологических наук, руководитель группы геномного анализа сигнальных систем клетки отдела геномики и постгеномных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, г. Москва.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанным Кудрявцевой Анной Викторовной (кандидат биологических наук по специальности 03.01.03 – «молекулярная биология», ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией постгеномных исследований), указала, что диссертационная работа по своему содержанию, уровню выполнения научных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов полностью соответствует всем требованиям ВАК Минобрнауки РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. Высказаны незначительные замечания. Ответы на них представлены в стенограмме заседания.

По теме диссертации опубликовано 36 публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 7 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для защиты

диссертаций, 5 статей в других изданиях, 24 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях (в том числе 11, опубликованных в ведущих российских и зарубежных изданиях).

Наиболее значительные из них:

1. Julia E. Azimova, Alexey V. Sergeev, Liubov A. Korobeynikova, **Natalia S. Kondratieva**, Zarema G. Kokaeva, Gadj O. Shaikhaev, Kirill V. Skorobogatykh, Natalia M. Fokina, Gyusal R. Tabeeva, and Eugene A. Klimov. Effects of MTHFR gene polymorphism on the clinical and electrophysiological characteristics of migraine // BMC Neurology. 2013. 13:103. DOI: [10.1186/1471-2377-13-103](https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-103)
2. З.Г. Кокаева, Т.О. Кочеткова, Е.В. Афончикова, **Н.С. Кондратьева**, Е.А. Климов. Исследование полиморфизма гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) у жителей Москвы // Генетика. 2013. Т.49. №12. С.1432–1435. DOI: [10.7868/S0016675813120047](https://doi.org/10.7868/S0016675813120047)
3. Azimova J., **Kondratieva N.**, Sergeev A., Skorobogatykh K., Kochetkova T., Kokaeva Z., Rachin A., Tabeeva G., Klimov E. The role of polymorphism of regulatory region of MTDH gene (rs1835740) in migraine and other forms of primary headaches // Journal of Neurology & Stroke. 2015. V.3. №4. 00101. C.1-5. DOI: [10.15406/jnsk.2015.02.00101](https://doi.org/10.15406/jnsk.2015.02.00101)
4. Azimova J., **Kondratieva N.**, Sergeev A., Skorobogatykh K., Kokaeva Z., Rachin A., Tabeeva G., Klimov E. The Role of BDNF Gene Polymorphism in Formation of Clinical Characteristics of Migraine // Journal of Neurology & Stroke. 2016. V.4. №2. 00123. DOI: [10.15406/jnsk.2016.04.00123](https://doi.org/10.15406/jnsk.2016.04.00123)
5. **Кондратьева Н.С.**, Анучина А.А., Кокаева З.Г., Наумова Е.А., Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Скоробогатых К.В., Табеева Г.Р., Климов Е.А. Генетика мигрени // Медицинская генетика. 2016. Т.15. №1. С.3-12.
6. E. Klimov, **N. Kondratieva**, K. Skorobogatykh, J. Azimova, A. Sergeev, Z. Kokaeva, E. Naumova, A. Rachin, G. Tabeeva. The polymorphism of regulatory region of NOS3 gene (rs2070744, genotype CC) protect patients from chronic

migraine // British Journal of Medicine & Medical Research. 2016. V.16. №10. P.1-7. [DOI: 10.9734/BJMMR/2016/26738](https://doi.org/10.9734/BJMMR/2016/26738)

7. **Natalia Kondratieva**, Julia Azimova, Kirill Skorobogatykh, Alexey Sergeev, Elena Naumova, Zarema Kokaeva, Arina Anuchina, Olga Rudko, Gyuzyal Tabeeva, Eugene Klimov. Biomarkers of migraine: Part 1 – Genetic markers // Journal of the Neurological Sciences. 2016. V.369. P.63–76. [DOI: 10.1016/j.jns.2016.08.008](https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.08.008)

На автореферат диссертации отзывы прислали: 1) Посух О.Л., к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск; 2) Ловать М.Л., к.б.н., руководитель испытательного центра «Виварно-экспериментальный комплекс «ООО НИИ Митоинженерии МГУ»», г. Москва; 3) Кузьмин В.С., к.б.н., доцент кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова», г. Москва; 4) Рахманалиев Элиан, к.б.н., в.н.с, Вела Диагностик (Vela Diagnostics), Сингапур; 5) Соболев В.В., к.б.н., с.н.с. Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», г. Москва; 6) Данилин И.Е., к.м.н., доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии медицинского института РУДН; 7) Голоенко И.М. (к.б.н., в.н.с.) и Синявская М.Г. (к.б.н., в.н.с.) лаборатория нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии НАН Беларуси. 8) Головатенко-Абрамов П.К., к.б.н., специалист по обработке и анализу данных (Data Scientist) в ELSEVIER, USA. 9) Катунина Е.А., д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Все отзывы положительные.

Выбор официальных оппонентов определяется их большим опытом в области генетики человека, а также наличием публикаций в ведущих рецензируемых изданиях по тематике работы.

Выбор ведущей организации обосновывается высоким уровнем проводимых в ней исследований в области генетики человека, молекулярной биологии и высоким профессиональным уровнем сотрудников.

Диссертационный совет отмечает, что соискателем впервые построены схемы молекулярных сигнальных путей, описывающие гипотетические механизмы патогенеза мигрени, на основе созданного по литературным данным списка из 147 генов, функционально ассоциированных с мигренью. В результате было отобрано 14 генов (22 полиморфных сайта) для дальнейшего молекулярно-генетического анализа. Определены частоты генотипов и аллелей замен в генах *ACE*, *BDNF*, *CCK*, *CCKAR*, *CCKBR*, *CGRP*, *DBH*, *MTDH*, *MTHFR*, *MTR*, *NOS1*, *NOS2*, *NOS3* и *SNAP25* у пациентов ($n=146$), страдающих мигренью, и контрольной группы ($n=363$). Статистически значимые ассоциации с мигренью выявлены для полиморфных вариантов генов *CCKAR* (rs1800857 TC+CC, $p=9.2E-9$), *CCKBR* (rs1805000 CT+TT, $p=1.7E-9$), *MTHFR* (rs1801133 CT+TT, $p=0.001$), *NOS3* (rs2070744 генотип CC, $p=0.026$) и *ACE* (rs4646994 II+ID, $p=0.030$). Наибольший вклад в развитие заболевания вносит аллель *CCKAR_rs1800857:C*, повышающий риск развития мигрени более чем в 9 раз ($RR=9.39$). Было выявлено 7 значимых комплексных генотипов ($OR>10$), в которых представлен ассоциированный с мигренью аллель *CCKAR_rs1800857:C*. Оценена роль аллелей 5 генов, входящих в состав 7 значимых комплексных генотипов, в изменении молекулярных сигнальных путей. Полученные соискателем данные свидетельствует в пользу дофаминовой теории патогенеза мигрени, также в ходе работы были найдены молекулы, ответственные за основные симптомы мигрени (вазодилатацию и боль) – NO и CGRP.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что
Настоящее исследование генетических факторов при мигрени является первым и пока единственным исследованием такого рода в России. Впервые построены схемы молекулярных сигнальных путей патогенеза мигрени, описывающие механизмы развития заболевания. Впервые определены частоты генотипов и аллелей замен в генах *ACE*, *BDNF*, *CCK*, *CCKAR*, *CCKBR*, *CGRP*, *DBH*, *MTDH*, *MTHFR*, *MTR*, *NOS1*, *NOS2*, *NOS3* и *SNAP25* у пациентов, страдающих мигреню, и контрольной группы, проживающих в Москве и Московской области. Впервые проведён поиск ассоциаций SNV в генах *CCK*, *CCKAR*, *CCKBR*, *SNAP25* у пациентов, страдающих мигреню. Впервые найдены статистически значимые ассоциации с мигреню для полиморфных вариантов генов *CCKAR* (rs1800857 аллель C), *CCKBR* (rs1805000 аллель T).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что впервые построенные схемы молекулярных сигнальных путей патогенеза мигрени вносят существенный вклад в понимание механизмов развития данного заболевания. Это будет способствовать поиску новых биомаркёров заболевания и мишней для лекарственной терапии. Полученные данные по ассоциации полиморфных вариантов генов *CCKAR* (rs1800857), *CCKBR* (rs1805000), *MTHFR* (rs1801133), *NOS3* (rs2070744) и *ACE* (rs4646994) расширяют представления о формировании патологического процесса и являются основой для создания тест-систем для диагностики предрасположенности и подбора новых мишней лекарственных средств.

Оценка достоверности результатов исследования: работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных методов молекулярной генетики, статистического и биоинформационного анализа. Результаты, полученные Кондратьевой Н.С. достоверны и воспроизводимы.

В диссертации представлены результаты исследований, выполненных самим автором. **Личный вклад соискателя заключается** в самостоятельно проведённом анализе литературных данных. Схемы сигнальных путей построены совместно с Е.А. Климовым. Экспериментальная часть исследования выполнена лично автором, за исключением: при анализе полиморфизма гена *MTHFR* использованы данные, получены ранее к.б.н. Коробейниковой Л.А.; 2 SNV в гене *DBH* проанализированы совместно с А.А. Анучиной, 3 SNV в гене *BDNF* – совместно с Т.О. Кочетковой. Статистическая обработка выполнена совместно с Е.А. Климовым. Полученные результаты обсуждались совместно с Е.А. Климовым и Ю.Э. Азимовой. Автор лично проводил анализ полученных результатов и оформлял их для представления в виде научных статей и тезисов.

Диссертация полностью соответствует критериям, установленным «Положением о порядке присуждения учёных степеней» №842 от 24 сентября 2013 г.

На заседании 19 октября 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Кондратьевой Н.С. учёную степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 14 докторов наук, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 14 человек, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета

Муха Дмитрий Владимирович

Учёный секретарь
диссертационного совета

Абилев Серикбай Каримович

«24» октября 2017г.