

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Тарасов

20 25 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения совместного заседания научно-практической конференции кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) государственного бюджетного учреждения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Диссертация «Особенности микробиоты и пищевой аллергии у пациентов с мигренью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Найдёнова Ирина Леонидовна, 1978 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская

государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2001 году по специальности «Лечебное дело».

С 01.10.2025 прикреплена для подготовки диссертации на соискание учёной степени кандидата наук, без освоения программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, к кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.24. Неврология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №535/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2018 г. работает врачом-неврологом в акционерном обществе «Группа компаний «Медси» по настоящее время.

Научный руководитель:

Данилов Алексей Борисович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов. По итогам обсуждения диссертационного исследования «Особенности микробиоты и пищевой аллергии у пациентов с мигренью», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Найдёновой Ирины Леонидовны на тему «Особенности микробиоты и пищевой аллергии у пациентов с мигренью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским

диссертациям. Выполненная работа направлена на решение актуальных задач современной неврологии и изучение возможностей применения нового персонализированного комплексного подхода в терапии мигрени с оценкой взаимосвязи коморбидных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и верхних дыхательных путей (ВДП) с клиническими проявлениями мигрени (М); с выявлением и коррекцией пищевой аллергии (ПА) замедленного типа IgG4 и нарушенной микробиоты ротоглотки и ЖКТ у пациентов с М.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Лечение мигрени (М) представляет собой серьезную проблему. Разработаны научно-обоснованные национальные и международные руководства, а также международные рекомендации, основанные на крупных рандомизированных клинических испытаниях с высоким уровнем доказательности. Тем не менее, М часто не диагностируется и ведение пациентов с М часто остается неоптимальным, эффективность терапии остается относительно невысокой, особенно для пациентов с хронической мигренью (ХМ). Во многом течение М, и соответственно ее терапия, зависит от наличия коморбидной патологии, определяется образом жизни и индивидуальными предпочтениями и привычками человека. В частности, имеются свидетельства высокой коморбидности М с инфекционно-воспалительными процессами в носоглотке и ЖКТ, тем не менее, анализ характеристик микробиоты в этих биотопах у пациентов с М не проводился, их патогенетические механизмы взаимодействия не изучены, что открывает для исследователей новое перспективное научное и практическое направление. Другим аспектом взаимосвязи с М, ЖКТ и иммунно-воспалительными реакциями, является пищевая аллергия (ПА). Известно, что ПА может быть провоцирующим фактором развития головной боли, в связи с чем разрабатываются различные элиминационные диеты (ЭД), в частности на основе иммуноглобулина IgG4. Эффективность этих диет при М продемонстрирована в ряде работ, включая двойные слепые плацебо контролируемые исследования, однако до сих пор не был выработан персонализированный комплексный подход к разработке и

внедрению такой диеты, с учетом имеющихся аллергических реакций на продукты и выявленного дисбиоза, заменой продуктов питания на дозволенные без последствий дефицитарных состояний, негативного стресса и индивидуальных пищевых предпочтений пациента. На сегодняшний день комплексный подход к лечению М разработан недостаточно, мало внимания уделяется коморбидной патологии, коррекцию которой необходимо включать в схему лечения. Особое внимание следует уделить продолжению изучения отоларингологической патологии при мигрени, патологии ЖКТ и иммунной системы. Для успешной терапии М представляется необходимым не только назначение специфических лекарственных препаратов, нацеленных на купирование боли и профилактику приступов, но и комплекс мер, направленных на терапию и профилактику коморбидных заболеваний. Этот вопрос требует дальнейшего изучения и проведения широкого спектра исследований.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщённые в диссертационной работе Найдёновой И.Л., получены ею самостоятельно. На этапе планирования работы, соискателем непосредственно разработана гипотеза исследования и поставлены задачи оценить у лиц с М коморбидные заболевания ЖКТ и ВДП; провести анализ микробиома ротоглотки (слюны и мазка задней стенки ротоглотки) методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ) у лиц с М; определить наличие пищевой аллергии замедленного типа IgG4 у лиц с М и оценить влияние на течение М; оценить взаимосвязь коморбидных заболеваний ЖКТ и верхних дыхательных путей и нарушений микробиома ротоглотки, а также нарушений микробиома и пищевой аллергии замедленного типа IgG4 с клиническими проявлениями М; провести коррекцию пищевой аллергии замедленного типа и микробиоты ротоглотки и оценить влияние терапии на показатели головной боли у пациентов с М. Автором спроектирован протокол и дизайн исследования, отобраны необходимые

анкеты и опросники, а также оптимальные методы исследования. Найдёновой И.Л. лично проведён сбор данных, опрос и осмотр пациентов в течение всего срока исследования, разработана и заполнена база данных исследования, проведен статистический анализ и описание результатов клинических и инструментальных исследований, сформулированы выводы и основные положения. Таким образом, соискатель принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах - от планирования до статистического анализа и публикации результатов исследования.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов выполненного диссертационного исследования подтверждается методологически обоснованным планированием, проведением исследования в соответствии с разработанным планом, точной регистрацией первичной документации в формате компьютерной базы клинических и анамнестических данных и данных инструментальных методов обследования, использованием методов математической статистики. Объём материала достаточен для решения поставленных задач и формулирования выводов и о применении нового персонализированного комплексного подхода в терапии М с оценкой взаимосвязи коморбидных заболеваний ЖКТ и ВДП с клиническими проявлениями М; с выявлением и коррекцией (ПА) пищевой аллергии замедленного типа IgG4 и нарушенной микробиоты ротоглотки и ЖКТ у пациентов с М.

Автором выполнен обзор публикаций по рассматриваемой тематике в отечественной и зарубежной литературе с проведением сравнительной оценки данных, полученных в текущем исследовании с данными, представленными в научных публикациях (коморбидные заболевания ЛОР и ЖКТ патологии при М), изучена роль ПА как провоцирующего фактора М. Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором, свидетельствуют о решении поставленных задач и возможности использования полученных результатов в клинической практике при лечении пациентов с эпизодической и хронической мигренью. Выполнена проверка

первичной документации (список обследованных пациентов, индивидуальные регистрационные карты, данные шкал и опросников, компьютерная база данных пациентов).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Проведен сбор и анализ клинико-демографических и анамнестических данных пациентов.

Практически у всех обследованных пациентов с М обнаружены повышенные титры специфических антител IgG4 к коровьему молоку (лактоза), пшеничной муке (глютен), белку и желтку куриного яйца, перепелиному яйцу, говядине, картофелю, сладкому перцу и кофе. Обнаружена зависимость микробиотического состава ротоглотки (патогенных и условно патогенных микроорганизмов, включая вирусы и грибы) от повышения титров специфических IgG4 на ряд пищевых продуктов.

В том числе, повышение титров специфических антител IgG4 к аллергенам пшеничной муки было прямо связано с повышением концентрации ряда патогенных бактерий, вирусов и грибов, и в то же время, напрямую коррелировало с интенсивностью боли у пациентов с хронической М (ХМ).

Комплексная терапия назначалась как дополнительная к основному лечению, купирующему приступы М, которое во время исследования не менялось. В зависимости от действия терапии пациенты делились на респондеров с уменьшением количества приступов на $\geq 50\%$ по дневнику ГБ, и нереспондеров. Респондерами стали 30 пациентов (77%), в среднем снижение числа дней ГБ на $7,2 \pm 3,9$ дня в мес. (на 73%); нереспондерами - 9 пациентов (23%), в среднем снижение дней ГБ на $2 \pm 2,3$ дня в месяц, т.е. на 23%.

Впервые у пациентов с эпизодической (ЭМ) и (ХМ) проведена оценка количественного состава микробиоты слюны ротоглотки по сравнению с нормой с использованием современного метода диагностики – МСММ.

Впервые у пациентов с М проведен сравнительный анализ биотопов слюны и задней стенки ротоглотки для определения наиболее информативной среды как биомаркера у пациентов.

Впервые у пациентов с М оценена взаимосвязь микробиома ЖКТ с ПА замедленного типа IgG4.

Впервые у пациентов с М осуществлен комплексный персонализированный подход, включающий коррекцию дисбиоза ЖКТ и ВДП посредством санации рото- и носоглотки, с применением пробиотиков и с подбором индивидуальной диеты, с учетом выраженности повышения IgG4.

• **Практическая значимость проведенных исследований**

- Показано, что у всех пациентов с М обнаружены коморбидные заболевания ВДП и ЖКТ.

- Анализ микробиома ротоглотки методом МСММ показал изменения у всех пациентов с М, которые включали достоверное снижение содержания нормальной микрофлоры – бифидобактерий, и повышение содержания ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, свойственных для хронических заболеваний ВДП и ЖКТ.

- Для пациентов с М характерно наличие ПА замедленного типа, а именно повышение специфических антител IgG4 на продукты:

- коровьего молока (лактоза), пшеничной муки (глютен), белка и желтка куриного и перепелиного яйца, говядины, картофеля, сладкого перца и кофе.

- У пациентов с ХМ обнаружена достоверная прямая взаимосвязь между интенсивностью головных болей и повышенными титрами специфических антител IgG4 к аллергенам пшеничной муки (коэф. кор=0,7).

- У пациентов с М выявлена прямая зависимость увеличения титров IgG4 к аллергенам пшеничной муки и повышения концентрации вирусов Herpes spp., Epstein-Barr и микроскопических грибов.

- Показано достоверное улучшение параметров головной боли (числа дней и интенсивности ГБ, кратности приема препаратов и суммарного показателя MIDAS) и ЖКТ дисфункции у пациентов с М (в том числе хронической формой М (ХМ) на фоне индивидуально подобранной

комплексной терапии, включающей элиминационную диету (ЭД) и нормализацию микробиома ЖКТ и ВДП.

Для разработки комплексной терапии более эффективного лечения при М рекомендуется междисциплинарный подход к диагностике и лечению, включающий расширенную оценку микробиоценозов ротоглотки и кишечника и коррекцию выявленных нарушений, а также индивидуальный подбор питания для исключения ПА.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы заключается в том, что в ней поставлен и решён вопрос о применении нового персонализированного комплексного подхода в терапии М, с оценкой взаимосвязи коморбидных заболеваний ЖКТ и ВДП с клиническими проявлениями М; с выявлением и коррекцией ПА (пищевой аллергии) замедленного типа IgG4 и нарушенной микробиоты ротоглотки и ЖКТ у пациентов с М. Исследование ПА по замедленному типу (специфических антител класса IgG4) проводилось с помощью современного метода лабораторной диагностики ПА иммуноферментного анализа (ИФА) крови. Предложенные автором практические рекомендации показывают целесообразность исследования ПА замедленного типа при М, и ИФА является полезным инструментом для подбора индивидуальных протоколов питания при М, что имеет несомненную ценность и практическую значимость. На основе этого метода разработан новый персонализированный диетический подход с учетом полученных титров IgG4 не только с элиминацией, но и заменой продуктов на допустимый продукт, (например, молоко коровье, в котором содержится лактоза, заменили на безлактозное молоко, курицу заменили на индейку, яйца куриные на яйца перепелиные), это позволило лицам с М улучшить симптомы М, наладить работу ЖКТ. Описанный диетический подход сочетался в нашей работе с применением пробиотиков и санацией ротоглотки.

Научно-исследовательская работа развивает и дополняет имеющиеся данные о положительном влиянии комплексной терапии М к базовому

медикаментозному лечению, продемонстрирована важная роль микробиоты ротоглотки, ЖКТ-дисфункции и ПА замедленного типа в патогенезе М.

Полученные результаты имеют как теоретическую, так и практическую значимость, поскольку вносят вклад в понимание патогенетических механизмов мигрени и дают возможность разработки нового подхода к терапии головной боли, основанного на совместном назначении ЭД, биологически активных препаратов, нормализующих микрофлору ротоглотки и ЖКТ в целом, а также местных антисептиков. Основные результаты диссертационного исследования применимы для повседневной практики врачей, оказывающих помощь населению с М (неврологи, терапевты, врачи общей практики).

• **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации используются при обследовании и лечении пациентов с мигренью в отделении неврологии Клинико-диагностического центра Медси на Красной Пресне акционерного общества «МЕДСИ-2» (акт б/н от 11.07.2025), а также внедрены в учебный процесс кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Нервные болезни», читаемой студентам по специальности 3.1.24. Неврология (акт № 713 от 21.11.2025).

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Особенности микробиоты и пищевой аллергии у пациентов с мигренью» (исполнитель - Найдёнова Ирина Леонидовна). Выписка из протокола № 03-24 от 08.02.2024 очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация «Особенности микробиоты и пищевой аллергии у пациентов с мигренью» соответствует Паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, пунктам 15 и 20 направлений исследований: пункт 15 «Неврология болевых синдромов. Этиология, диагностические и терапевтические подходы в лечении и профилактики болевых синдромов», пункт 20 «Лечение неврологических больных и нейрореабилитация. Медикаментозные и немедикаментозные, физические, психотерапевтические, психологические методы лечения, реабилитация при болезнях центральной, периферической и вегетативной нервной системы, и ассоциированных с ними заболеваний (коморбидных пациентов), изучение механизмов действия медикаментозных и немедикаментозных методов лечения заболеваний нервной системы, переносимость и безопасность лечения и реабилитации неврологических больных, исследование качества жизни и социализации неврологических больных, изучение лекарственных взаимодействий при лечении заболеваний нервной системы, организация лечебной и реабилитационной помощи пациентам с заболеваниями нервной системы, разработка и валидация методов диагностики (шкалы, опросники) в неврологии и нейрореабилитации. Лечение и реабилитация после оперативных вмешательств на центральной, периферической и автономной нервной системе, том числе последствий этих оперативных вмешательств.»

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных (Scopus, PubMed), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 иная публикация по результатам исследования, 1 патент, 3 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных (Scopus, PubMed):

1. Роль пищевой аллергии как провоцирующего фактора мигрени / И. Л. Найдёнова, А. В. Симонова, А. Б. Данилов и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 8. – С. 56-61.

2. Состояние микробиома ротоглотки у пациентов с мигренью / И. Л. Найдёнова, А. В. Симонова, А. Б. Данилов и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 2. – С.112-119.

3. Сравнительная оценка микробиоценоза слюны и ротоглотки у пациентов с мигренью / И. Л. Найдёнова, А. В. Симонова, А. Б. Данилов и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 124. – № 4. – С. 55-62.

Иные публикации по теме диссертационного исследования в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных (Springer):

1. New approaches to the study of the etiology and pathogenesis of migraine and patient management. The Importance of the throat microbiota. / I. Naidenova, A. Danilov, A. Simonova [et al.]; edited by Tsinslerling V.A. Springer Verlag, Chapt. 20 (20.4), 2022.– 335-339 p. – ISBN 978-3-030-96260-9 [Электронный ресурс – URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-96260-9>]

Патенты:

1. Патент № RU 2 781 099 C1 Российская Федерация, МПК G01N33/53 (2006.01); G01N33/68. (2006.01). Способ лечения эпизодической мигрени: № 2021129857: заявл. 13.10.2021: опубл. 05.10.2022 / Найдёнова И. Л., Симонова А. В., Данилов А. Б. // Patents.Google: официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU 2781099C1/ru>.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. Найдёнова, И. Л. Комплексный междисциплинарный подход к проблеме головной боли. Новые звенья этиопатогенеза при мигрени, головной боли напряжения / И. Л. Найдёнова, А. В. Симонова, А. Б. Данилов, А. А. Пилипович // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1. – № 2.– С. 68.

2. Найдёнова, И. Л. Оценка новых звеньев патогенеза при мигрени /И. Л. Найдёнова, А. В. Симонова, А. Б. Данилов, А.А. Пилипович // Медицинский алфавит. – 2020. – № 1. – С. 47.

3. Найдёнова, И. Л. Мигрень и микробиом ротоглотки / И. Л. Найдёнова, А. В. Симонова, А. Б. Данилов, А. А. Пилипович // Медицинский алфавит. – 2022. – Т. 1. – № 1. – С. 74.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. Микробиом и головная боль / Международный междисциплинарный конгресс «Экология мозга: искусство взаимодействия с окружающей средой». Москва, 2017 г.

2. Мигрень и микробиота / XV Ежегодная конференция, посвященная памяти академика Александра Моисеевича Вейна «Вейновские чтения». Москва, 2019 г.

3. Мигрень и микробиота / XVI Ежегодная конференция, посвященная памяти академика Александра Моисеевича Вейна «Вейновские чтения». Москва, 2020 г.

4. Мигрень и микробиота / VIII Междисциплинарный Международный Конгресс «Manage Pain». Москва, 2021 г.

5. Мигрень и микробиота ротоглотки / XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием, посвященная памяти академика Александра Моисеевича Вейна «Вейновские чтения». Москва, 2022 г.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Найдёновой Ирины Леонидовны «Особенности микробиоты и пищевой аллергии у пациентов с мигренью» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Заключение принято на совместном заседании научно-практической конференции кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) государственного бюджетного учреждения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Присутствовало на заседании 10 чел.

Результаты голосования: «за» – 10 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №12 от 1 декабря 2025 года.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры нервных болезней
Института профессионального образования
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Е.А. Корабельникова