

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/123-2025

решение диссертационного совета от 18 июня 2025 года, протокол № 16

О присуждении Сергееву Алексею Владимировичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы предрасположения и развития, генетические и клиничко-психофизиологические маркеры, оптимизация терапии и профилактики» по специальности 3.1.24. Неврология принята к защите 7 мая 2025 года (протокол заседания № 10/1) диссертационным советом ДСУ 208.001.24, созданным при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора №1199/Р от 05.10.2022 г.).

Сергеев Алексей Владимирович, 1980 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончил государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию в 2003 году по специальности «Педиатрия».

Решением диссертационного совета Российской медицинской академии последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации 23 октября 2008 года по результатам защиты диссертации по специальностям 14.00.13 Нервные болезни, 14.00.09 Педиатрия на тему «Клинические и психофизиологические особенности головной боли напряжения у подростков с соматической патологией» присуждена ученая степень кандидата медицинских наук.

С 2017 по 2021 работал в должности ассистента, с 2021 по настоящее время в должности доцента на кафедре неврологии и нейрохирургии Института клинической

медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Диссертация «Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы predispositions и развития, генетические и клиничко-психофизиологические маркеры, оптимизация терапии и профилактики», на соискание учёной степени доктора медицинских наук выполнена на кафедре неврологии и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный консультант:

Табеева Гюзьяль Рафкатовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Официальные оппоненты

Камчатнов Павел Рудольфович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт нейронаук и нейротехнологий, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, профессор кафедры.

Шаров Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, профессор кафедры.

Замерград Максим Валерьевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, профессор кафедры.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук (3.1.24. Неврология), профессором, руководителем отделения неврологии, заведующим кафедрой неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Котовым Сергеем Викторовичем, указало, что диссертационная работа Сергеева Алексея Владимировича на тему «Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы predisпозиции и развития, генетические и клиничко-психофизиологические маркеры, оптимизация терапии и профилактики», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология является научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы - выявление ключевых механизмов формирования лекарственно-индуцированной головной боли с определением клиничко-психофизиологического и индивидуального генетического профиля пациентов, ключевых предикторов трансформации заболевания и разработкой эффективных терапевтических стратегий, что имеет существенное значение для неврологии и соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Сергеев Алексей Владимирович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.24. Неврология.

Соискатель имеет 39 опубликованных научных работ по теме диссертации, из них - 11 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed, Springer), 2 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 21 - иные публикации по результатам исследования, 1 монография, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 4 зарубежных конференций).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

- 1) Эффективность и безопасность терапии антидепрессантами мигрени и депрессии // Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., **Сергеев А.В.**, Климов Е.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т.116. - №11. – С. 35-40. [Scopus, PubMed]
- 2) Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов – пользователей Web 2.0. // Табеева Г.Р., Кацарава З., Амелин А.В., **Сергеев А.В.**, Скоробогатых К.В., Ефименко И.В., Хорошевский В.Ф. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. - Т.13. - №6. – С. 73-84. [Scopus]
- 3) Анализ предикторов рецидива лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное клиничко-психологическое исследование. // Гузий ЕА, **Сергеев АВ**, Табеева ГР. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. - Т.16. - №3. – С. 44-51. [Scopus]
- 4) Роль генов дофаминергической системы в развитии хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли. // **Сергеев А.В.**, Гузий ЕА., Ковальчук Н.А., Соколов Е.А., Остроухова И.О., Рудько О.И., Табеева Г.Р. // Российский журнал боли. – 2024. - Том 22. - № 4. - С. 24-29. [Scopus]
- 5) Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. // Табеева Г.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г., Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Артеменко А.Р., Воробьева Ю.Д., Екушева Е.В., Корешкина М.И., Лебедева Е.Р., Латышева Н.В., Наприенко М.В., **Сергеев А.В.**, Скоробогатых К.В., Головачева В.А., Рачин А.П., Парфенов В.А. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Том.14. - №1. – С. 4–13. [Scopus]
- 6) Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. // **Сергеев А. В.**, Табеева Г. Р., Филатова Е. Г., Амелин А. В., Ахмадеева Л. Р., Лебедева Е. Р., Осипова В. В., Азимова Ю. Э., Латышева Н. В., Доронина О. Б., Скоробогатых К. В. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. - Том 14. - № 5. – С. 109-116. [Scopus]
- 7) Оптимизация купирования приступов мигрени. // Табеева Г.Р., Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Данилов А.Б., Доронина О.Б., Корешкина М.И., Латышева Н.В., Менделевич Е.Г., Сарвилина И.В., **Сергеев А.В.**, Скоробогатых К.В., Филатова Е.Г. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Том.15. - №2. – С.126-133. [Scopus]
- 8) Альтернативные и комплементарные методы лечения мигрени. // Табеева Г.Р, Филатова Е.Г, Амелин А.В., Осипова В.В., Артеменко А.Р., Ахмадеева Л.Р., Екушева Е.В., Корешкина М.И., Лебедева Е.Р., **Сергеев А.В.**, Головачева В.А., Латышева Н.В.,

- Наприенко М.В., Скоробогатых К.В., Азимова Ю.Э., Рачин А.П., Парфенов В.А. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. - Том 16. - № 1. – С. 4-15. [Scopus]
- 9) Неинвазивная нейростимуляция при мигрени. // **Сергеев А.В.** // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Том. 120. - №6. – С.114-118. [Scopus, PubMed]
- 10) Experts' opinion about the pediatric secondary headaches diagnostic criteria of the ICHD-3 beta. // Özge A, Abu-Arafeh I, Gelfand AA, Goadsby PJ, Cuvellier JC, Valeriani M, **Sergeev A**, Barlow K, Uludüz D, Yalın OÖ, Lipton RB, Rapoport A, Guidetti V. // J. Headache Pain. – 2017. - Vol. 18. - № 1. – P. 113. [Scopus, PubMed]
- 11) European headache federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. // Osipova V. et al: D.Mitsikostas, M. Ashina, A. Craven, H. C. Diener, P. J. Goadsby, M. D. Ferrari, C. Lampl, K. Paemeleire, J. Pascual, A. Siva, J. Olesen, P. Martelletti. Collaborators EHF committee: (**Sergeev Alexey**). // J Headache Pain. – 2016. - Feb 9;17:5. [Scopus, PubMed]
- 12) Цервикогенная головная боль и цервикогенный фактор при первичных головных болях: противоречия в диагностике и терапии. // **Сергеев А.В.** // Русский медицинский журнал. – 2017. – Том 24. – С. 1785-1788. [ВАК]
- 13) Нейромодуляция в лечении кластерной головной боли. // Исагулян Э.Д., Осипова В.В., Екушева Е.В., **Сергеев А.В.**, Артеменко А.В. // Русский медицинский журнал. – 2017. – Том. 24. – С. 1779-1784. [ВАК]
- 14) Сравнительный анализ эффективности различных стратегий терапии лекарственно-индуцированной головной боли: открытое проспективное исследование. // **Сергеев АВ**, Гузий ЕА, Ковальчук НА, Соколов ЕА, Григорьев ГВ, Табеева ГР. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. - Т.16. - №1S. – С. 45-51.
- 15) Клинические и психоэмоциональные характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью. // Гузий ЕА, **Сергеев АВ**, Табеева ГР. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. - Т.16. - №1S. – С. 52-58.
- 16) Biomarkers of migraine: Part 1 – Genetic markers. // Kondratieva N., Azimova J., Skorobogatykh K., **Sergeev A.**, Naumova E., Kokaeva Z., Anuchina A., Rudko O., Tabeeva G., Klimov E. // The Journal of the Neurological Sciences. – 2016. – Vol. 369. - № 15. – P. 63–76.
- 17) Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents // Özge A, Faedda N, Abu-Arafeh I, Gelfand AA, Goadsby PJ, Cuvellier JC, Valeriani M, **Sergeev A**, Barlow K, Uludüz D, Yalın OÖ, Lipton RB, Rapoport A, Guidetti V. // J Headache Pain. – 2017. – Vol. 18. - № 1. – P. 109.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – **Белопасова Владимира Викторовича;**

Доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – **Менделевич Елены Геннадьевны;**

Доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – **Курушиной Ольги Викторовны;**

Доктора медицинских наук, профессора, научного руководителя Института общей и профессиональной патологии имени академика А. И. Потапова Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – **Широкова Василия Афонасьевича;**

Доктора медицинских наук, руководителя 3 неврологического отделения, главного научного сотрудника Института клинической и профилактической неврологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации – **Добрыниной Ларисы Анатольевны.**

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция биогенетической модели развития и течения

лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени с верификацией клинико-психофизиологических и генетических предикторов, позволяющая восполнить дефицит сведений в отношении особенностей нейробиологии и терапии данных расстройств;

предложена оригинальная научная гипотеза генетической предрасположенности в формировании лекарственно-индуцированной головной боли при хронической мигрени с выявлением сопряженности ключевых генетических полиморфизмов (rs11030107 TC, rs2049046 AA гена нейротрофического фактора мозга, rs1553005 GC гена кальцитонин-ген-родственного пептида, rs2097629 AA DBH, rs4680 GG COMT генов дофаминергической системы и rs1800908 GT CCKAR, rs1800857 CT CCKAR, rs1805000 CC CCKBR генов холецистокининовой системы) с психологическими и нейрофизиологическими доменами;

проведен анализ клинико-психофизиологических и генетических закономерностей формирования, предрасположенности и особенностей течения лекарственно-индуцированной головной боли с использованием методов генетического, клинического, психометрического (шкалы Ч. Спилбергера и Ю. Ханина, тест Бека, сокращенный многофакторный опросник исследования личности) и нейрофизиологического тестирования (зрительный вызванный потенциал в ответ на шахматный паттерн, когнитивный вызванный потенциал P300);

доказана гетерогенность лекарственно-индуцированной головной боли при хронической мигрени с разделением в зависимости от генетического и клинико-психофизиологического профиля, а также перспективность комплексной оценки представленности неврологических, нейрофизиологических и психических нарушений в данной группе пациентов;

выявлены специфические характеристики фенотипа цефалгии при развитии лекарственно-индуцированной головной боли в виде быстрого нарастания интенсивности ($75,48 \pm 17,4$ минут, $p < 0,05$) и высокой частоты ее рецидивирования в приступах (58%, $p < 0,05$), двухстороннего характера (91%, $p < 0,01$), изменения характеристик боли (распирающая, жгучая, давящая боль), а также развития аллодинии (79%, $p < 0,01$) и «фоновой» головной боли (100%, $p < 0,01$) с указанием ключевой роли центральной сенситизации в изменении болевого паттерна;

определены предикторы резистентного течения заболевания в виде ипохондрической ($14,37 \pm 3,04$ баллов, $p < 0,01$) и истерической ($19,75 \pm 3,82$ баллов, $p < 0,01$) акцентуации характера совместно с высоким уровнем реактивной ($49,4 \pm 9,1$ баллов, $p < 0,001$), личностной тревоги ($50,1 \pm 8,6$ баллов, $p < 0,005$) и депрессии ($18,6 \pm 8,6$ баллов, $p < 0,001$);

установлена роль лекарственно-индуцированной головной боли в изменении

когнитивных функций в виде снижения уровня внимания ($p < 0,01$), зрительного восприятия ($p < 0,01$) в сочетании с нейрофизиологическими изменениями (феномен дисгабитуации на значимый стимул по результатам вызванных потенциалов P300, повышение общей амплитуды и дисгабитуация по данным зрительных вызванных потенциалов, $p < 0,05$), что свидетельствует о дезинтеграции активирующих и синхронизирующих структур головного мозга, таламокортикальной дизритмии и дисфункции корковой возбудимости;

определены кластеры генетических полиморфизмов с высоким риском (1. BDNF rs11030107 TC, DBH rs141116007 DD, MTDH rs1835740 CC; 2. CCKAR rs1800857 CT, CCKAR rs1800908 GT, DBH rs2097629 AA; 3. BDNF rs11030107 TC, MTDH rs1835740 CC, MTRR rs1801394 AA, MTHFR rs1801133 TT) и низкой вероятностью (1. BDNF rs2049046 AT, G аллель DBH 2097629, CCKAR rs1800908; 2. CCK rs11571842 GG, COMT rs4680 AG/AA, CALCA rs1553005 GG) развития и резистентного течения лекарственно-индуцированной головной боли;

разработан и апробирован новый высокоэффективный (эффективность – 84%, $p < 0,05$) терапевтический алгоритм ведения пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью, включающий комплексное использование поведенческой терапии, отмену «абузусного» препарата, симптоматическую терапию периода отмены, обратную связь с пациентом в сочетании с одновременным назначением профилактического лечения мигрени;

предложен персонализированный подход к лечению лекарственно-индуцированной головной боли, основанный на анализе основных клинико-психологических параметров, дифференцировке по степени тяжести с последующим мультимодальным использованием доказанных нелекарственных и фармакологических методов терапии с учетом коморбидной патологии в условиях длительного наблюдения за пациентами.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана гипотеза многофакторного развития и течения лекарственно-индуцированной головной боли с наличием установленной генетической предрасположенности (гены нейротрофического фактора мозга, кальцитонин-ген-родственного пептида, дофаминергической и холецистокининовой систем), связанной с клиническими проявлениями, профилем личности, эмоциональными нарушениями и установленными нейрофизиологическими паттернами, что вносит существенный вклад в расширение представлений о хронизации головной боли на фоне избыточного приема анальгетиков;

Применительно к проблематике диссертации эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов **использован** комплекс существующих базовых генетических, клинических, психометрических методов исследования, в том числе с

применением алгоритмов многослойной нейронной сети и экспериментальных нейрофизиологических методик (P300 на значимый вербальный стимул до и после депривации сна) для разработки прогностической модели развития и течения лекарственно-индуцированной головной боли;

изложены доказательства трансформации клинических характеристик, нейрофизиологического паттерна при лекарственно-индуцированной головной боли и психологических особенностей пациентов в зависимости от полиморфизмов ряда ключевых генов;

изучены связи, определяющие роль генетических полиморфизмов нейротрофического фактора мозга (rs11030107 TC, rs2049046 AA), дофаминергической (rs2097629 AA DBH, rs4680 GG COMT) и холецистокининовой (rs1800908 GT CCKAR, rs1800857 CT CCKAR, rs1805000 CC CCKBR) систем в развитии лекарственно-индуцированной головной боли и ее резистентностью к терапии, а также с коморбидными расстройствами;

определены связи ключевых полиморфизмов генов нейротрофического фактора мозга, дофаминовых рецепторов и оксида азота (BDNF rs11030107 TC, DRD2 rs6275 CC и iNOS2 rs2779249 GG) с нейрофизиологическими маркерами феномена таламокортикальной дизритмии при лекарственно-индуцированной головной боли;

показана роль генетических полиморфизмов гена нейротрофического фактора мозга (rs11030107 TC, rs6265 AG, rs2049046 TT) в низкой эффективности препаратов для профилактического лечения мигрени (топирамат, венлафаксин, amitриптилин) при лекарственно-индуцированной головной боли;

разработаны теоретические положения, совокупность которых позволяет обосновать комплексный терапевтический алгоритм ведения пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью;

выявлены новые генетические (полиморфизмы rs11030107 TC, rs2049046 AA гена нейротрофического фактора мозга; rs1553005 CALCA GC гена, кодирующего кальцитонин-ген-родственный пептид; rs2097629 AA DBH, rs4680 GG COMT генов дофаминергической системы, rs1800908 GT CCKAR, rs1800857 CT CCKAR, rs1805000 CC CCKBR генов системы холецистокинина и rs1801133 TT MTHFR, rs1801131 CC MTHFR генов, регулирующих обмена гомоцистеина) и нейрофизиологические (дизинтеграция активирующих и синхронизирующих структур головного мозга, таламокортикальная дизритмия и дисфункция корковой возбудимости) звенья патогенеза лекарственно-индуцированной головной боли.

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

разработан и внедрен в практику амбулаторного и стационарных неврологических

отделений университетской клинической больницы № 3 Сеченовского Университета мультимодальный дифференцированный подход к диагностике и терапии пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью;

продемонстрирована эффективность дифференцированной комплексной стратегии терапии лекарственно-индуцированной головной боли, которая приводит к трансформации в эпизодическую форму заболевания (84%, $p < 0,05$), что позволяет существенно снизить риск осложнений, связанных с избыточным приемом обезболивающих средств;

определены клинико-психологические (высокий исходный уровень частоты мигрени, количество принимаемых анальгетиков, частый рецидив приступов головной боли, низкий уровень эффективности купирующей и профилактической терапии, высокий балл по шкале НИТ-6 и частоты аллодинии, высокий уровень реактивной и личностной тревожности, а также депрессии), нейрофизиологические (феномен дисгабитуации на значимый стимул по результатам вызванных потенциалов P300, повышение общей амплитуды и дисгабитуация по данным зрительных вызванных потенциалов) и генетические (1. BDNF rs11030107 TC, DBH rs141116007 DD, MTDH rs1835740 CC; 2. CCKAR rs1800857 CT, CCKAR rs1800908 GT, DBH rs2097629 AA; 3. BDNF rs11030107 TC, MTDH rs1835740 CC, MTRR rs1801394 AA, MTHFR rs1801133 TT) предикторы резистентного течения лекарственно-индуцированной головной боли, что дает возможность применения в клинической практике с целью оказания персонифицированной помощи;

создан персонифицированный алгоритм терапии лекарственно-индуцированной головной боли, основанный на анализе ключевых клинико-психологических параметров, дифференцировании заболевания по степени тяжести с мультимодальным использованием доказанных нелекарственных и фармакологических методов и длительным наблюдением за пациентами, который достоверно повышает эффективность лечения;

представленные предложения по комплексной оценке пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью позволяют восполнить дефицит сведений в отношении дифференциальной диагностики и терапии данных расстройств.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

достоверность представленных результатов, научных положений и выводов основана на достаточных по своему объему и уровню репрезентативности данных (в исследование включено 153 пациента основной группы с лекарственно-индуцированной головной болью и различными формами мигрени, в качестве контроля для генетического

исследования использована значительная, сопоставимая по характеристикам, группа здоровых добровольцев, $n=363$). Сравнимые группы сформированы корректно согласно представленным критериям включения, невключения и исключения из исследования. В работе применялся подход, включающий методы клинической диагностики, генетический анализ (оценка 28 однонуклеотидных полиморфизмов 23 генов), психометрические тесты (шкалы Ч. Спилбергера и Ю. Ханина, тест Бека, сокращенный многофакторный опросник исследования личности) и нейрофизиологические исследования (зрительный вызванный потенциал в ответ на шахматный паттерн, когнитивный вызванный потенциал P300). Пациентам с лекарственно-индуцированной головной болью проводилась комплексная терапия, включающая поведенческие методы, прекращение приема препарата, вызывающего абзус, лечение периода отмены, а также одновременное назначение профилактической терапии мигрени с последующим длительным наблюдением в течение 12 месяцев.

Для обработки результатов использовались статистические методы, подобранные с учетом специфики выборки и цели исследования.

Результаты диссертационного исследования получены с применением стандартизированных и валидизированных методик. Полученные данные клинического, генетического, нейропсихологического и нейрофизиологического обследований статистически обрабатывались с использованием программы SPSS v18.0. Статистические исследования проводились в зависимости от распределения совокупностей выборок с использованием параметрических критериев Стьюдента и Фишера или непараметрических параметров Вилькоксона и Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ нейрофизиологических данных (латентность, амплитуда N75/P100, P300) между группами проводился с использованием Student's t-тест и Wilcoxon w-тест. С целью сравнительной оценки динамики показателей, выявления взаимосвязи между различными характеристиками, оценки габитуации при нейрофизиологическом обследовании применялся однофакторный анализ ANOVA. В ходе корреляционного анализа выполнялся тест Пирсона (для нормальной выборки) и тест Спирмена (тест ранговой корреляции). Результаты статистического анализа рассматривались как достоверные при $p < 0,05$.

Изучение взаимосвязи полиморфизмов изучаемых генов с клиническими характеристиками и течением заболеваний проводилось с использованием программного обеспечения APSampler v3.6, а также PathwayStudio v12.0 Elsevier™ с применением статистических методов многослойной нейронной сети и выявлением отношения рисков с помощью логистической регрессии для сложных выборок с поправкой Бонферрони для множественной проверки гипотез.

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне с использованием методик, адекватных цели и задачам исследования. Научные положения, выводы и рекомендации работы обоснованы, достоверны и логически следуют из полученных автором данных.

Теоретическая концепция построена на глубоком анализе литературных данных, относящихся к проблеме лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени, анализе собственных результатов исследования, построении модели многофакторного развития, течения и генетической предрасположенности к лекарственно-индуцированной головной боли, связанной с клиническими проявлениями, профилем личности, эмоциональными нарушениями и нейрофизиологическими паттернами. Данная концепция согласуется с опубликованными результатами по теме диссертационного исследования и не противоречит клиническим данным.

Идея работы базируется на анализе и обобщении теоретических и практических данных отечественных и зарубежных исследований, обобщении отечественного и мирового опыта. Анализ результатов диссертационного исследования с учетом полученных мультимодальных данных о генетических, клинических, психологических, нейрофизиологических особенностях проявлений лекарственно-индуцированной головной боли позволил оптимизировать диагностику различных форм этого заболевания и разработать подходы к эффективному ведению пациентов.

Личный вклад соискателя состоит в:

разработке концепции научного исследования, анализе научных литературных данных, создании методологии и дизайна диссертационной работы, на основании которого была сформулирована научная актуальность темы диссертации. Соискатель непосредственно консультировал и наблюдал пациентов, вел первичную документацию, обрабатывал полученные результаты с формированием базы данных. Автор самостоятельно проводил весь объем клинических, нейропсихологических и нейрофизиологических исследований и статистическую обработку результатов с последующим анализом, обсуждением и формулированием выводов, алгоритмов, рекомендаций и положений, выносимых на защиту. По результатам проводимого исследования подготовлены доклады на международных и всероссийских научно-практических конференциях, опубликованы печатные работы в научных журналах, разработаны практические рекомендации.

Диссертационная работа **Сергеева Алексея Владимировича** на тему «Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы предрасположенности и развития, генетические и клиничко-психофизиологические маркеры, оптимизация терапии и профилактики», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских

наук по специальности 3.1.24. Неврология, не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертационного исследования. По актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости работа соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, изложенным в п. 15 Положения о присуждении учёных степеней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Положение утверждено приказом ректора Сеченовского университета от 06.06.2022 г. № 0692/Р (с изменениями, внесёнными приказами: № 1179/Р от 29.08.2023 г. и № 0787/Р от 24.05.2024 г.).

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Члены диссертационного совета задали ряд вопросов, на которые соискатель Сергеев Алексей Владимирович дал исчерпывающие ответы.

По результатам защиты диссертации на заседании 18 июня 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной проблемы разработки концепции многофакторной биогенетической модели развития и течения лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени с верификацией клиничко-психофизиологических и генетических предикторов, присудить Сергееву Алексею Владимировичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 20 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 16, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кинкулькина Марина Аркадьевна

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Романов Дмитрий Владимирович

«19» июня 2025 года