

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Филимонова Дмитрия Алексеевича «Влияние тиреоидного гомеостаза на течение и исход острой цереброваскулярной патологии: клинико-экспериментальное исследование и анализ генетических корреляций», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Актуальность работы. Острые цереброваскулярные заболевания остаются одной из ведущих причин смерти и ведущей причиной стойкой инвалидизации в большинстве промышленно развитых стран мира. Несмотря на то, что значительные успехи в предотвращении тяжелого течения и неблагоприятного исхода ишемического инсульта были достигнуты с появлением современных методов реперфузионной терапии, ряд существенных клинических и технических ограничений не позволяет использовать данные методы повсеместно. Так, по данным клинического исследования EXTEND лишь 1,3% пациентов могут оставаться кандидатами для системного тромболитика при расширении терапевтического окна более 4,5 часов с учетом радиологических критериев. В этой связи надежды возлагаются на нейропротекцию. В настоящий момент в клинических исследованиях получены определенные доказательства эффективности лишь ограниченного числа нейропротекторов. Вместе с тем, в течение последних лет сформировалось новое направление в нейропротекции – использование собственных механизмов адаптации к ишемическому повреждению (эндогенная нейропротекция). В диссертационной работе Филимонова Д.А. проведен анализ влияния тиреоидного профиля на функциональные исходы ишемического инсульта с акцентом на обоснование возможности применения тиромиметиков (аналогов эндогенных тиреоидных гормонов) как нового перспективного подхода к нейропротекции, а также изучены молекулярные механизмы нейропротекторных эффектов тиреоидных гормонов. Таким образом, выбранное автором направление для исследования является крайне актуальным для современной нейронауки.

Научная новизна и теоретическая значимость. Уникальность диссертационной работы заключается в том, что впервые проведено комплексное изучение клинических и молекулярно-генетических аспектов взаимосвязи тиреоидной системы с характером течения и исходами ишемического инсульта. В ходе клинического этапа исследования с использованием различных методов статистического моделирования убедительно продемонстрировано благоприятное влияние высоких уровней свободного трийодтиронина на тяжесть неврологического дефицита и функциональный исход острого

ишемического инсульта. Полученные данные обосновывают перспективность использования тиромиметиков (таких, как аналоги трийодтиронина) для улучшения исходов инсульта. Особый интерес в рамках фундаментальной неврологии является изучение нейропротекторных свойств недавно идентифицированных дейодированных метаболитов тиреоидных гормонов – тиронаминов. На примере разработанного в Институте физико-органической химии и углехимии (г. Донецк) синтетического аналога эндогенного тиронамина автором идентифицирован широкий спектр биологических эффектов новой субстанции, таких как способность индуцировать гипотермию без нежелательных системных эффектов, нивелировать биохимические проявления окислительного стресса, а также улучшать функциональный исход острой полушарной ишемии головного мозга в экспериментальной модели. Полученные данные существенно расширяют представления о новых молекулярных мишенях, связанных с путем TAAR-сигналирования, что обосновывает перспективность воздействия на них с целью улучшения исходов цереброваскулярных заболеваний.

В ходе аналитического этапа исследования получены уникальные научные данные о механизмах воздействия тиреоидных гормонов на функциональный исход инсульта. Использование метода менделевской рандомизации и международных генетических баз данных позволило автору обойти недостатки традиционных клинических исследований, такие как вмешивающиеся факторы. На большой выборке пациентов, включающей более 10000 индивидуумов из разных когорт, автором впервые продемонстрирована причинно-следственная связь между уровнем свободного трийодтиронина в сыворотке и риском неблагоприятного исхода инсульта. С использованием данных проекта Genotype-Expression Project впервые описано влияние гипотиреоза на активность белков, связанных с системой апоптоза и влияющих на функциональный исход инсульта.

Полученные данные обладают высокой научной новизной и значимостью как в рамках клинической неврологии, так и в области фундаментальной медицины.

Практическая значимость. Полученные данные о влиянии тиреоидного профиля на тяжесть и функциональный исход инсульта позволили автору разработать алгоритм раннего прогнозирования функционального исхода ишемического инсульта, что в сочетании с предложенными рекомендациями по коррекции тиреоидных нарушений позволяет персонализировать подходы к ведению пациентов в острый период инсульта. Результаты диссертационного исследования внедрены в ведущих лечебных и научно-образовательных учреждениях г. Донецка.

Результаты диссертационного исследования были представлены на международных конгрессах в Российской Федерации и в странах зарубежья. Автор

дважды получал награду «Young Investigator Award» от Всемирной организации по борьбе с инсультом (2021, 2022 гг.), представленный доклад был отмечен как лучший в конкурсе молодых исследователей на III Национальном конгрессе «Кардионеврология» (РАН, г. Москва).

Диссертационная работа является оригинальным научным трудом. Автореферат выполнен согласно требованиям ГОСТ, замечаний к автореферату нет.

Заключение. По актуальности темы, высокому методическому уровню проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Филимонова Дмитрия Алексеевича «Влияние тиреоидного гомеостаза на течение и исход острой цереброваскулярной патологии: клиничко-экспериментальное исследование и анализ генетических корреляций», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г., №1539 от 11.09.2021 г.), а также п.2.1. Положения Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. №2-13, предъявляемым к диссертациями на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Филимонов Дмитрий Алексеевич заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Заведующий кафедрой
неврологии, нейрохирургии и
медицинской генетики ФГБОУ ВО
"Ставропольский государственный
медицинский университет"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.мед.н, профессор



[Handwritten signature]

Карпов Сергей Михайлович

Даю согласие на сбор, хранение и обработку персональных данных

Подпись д.мед.н., проф. Карпова С.М. заверяю:

Начальник отдела кадров
СтГМУ
[Handwritten signature]

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
355017, Российская Федерация, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310