

ОТЗЫВ

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

Актуальность работы. Болезни сердечно-сосудистой системы занимают лидирующие позиции в структуре смертности, инвалидизации и причин госпитализации в большинстве стран мира. Сердечно-сосудистые заболевания становятся наиболее важным фактором, препятствующим дальнейшему росту продолжительности жизни людей. В последние десятилетия достигнут существенный прогресс в отношении профилактики и лечения острого коронарного синдрома. Однако количество больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения продолжает увеличиваться. Увеличивается и количество пациентов с инсультом в среднем и молодом возрасте. По данным Всемирной организации по борьбе с инсультом, в 2019 г. суммарное число преждевременно утраченных полноценных лет жизни (DALYs) вследствие инсульта в мировом масштабе составило более 125 млн. лет. Несмотря на настойчивое внедрение в клиническую практику методов реперфузионной терапии, лишь около 5% больных, пострадавших от инсульта получает такую помощь. В этой связи нейропротекция как метод лечения, способный уменьшить тяжесть повреждений мозга у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, все чаще привлекает внимание исследователей. Несмотря на пессимизм, вызванный неубедительными результатами клинического применения традиционных нейропротекторов в основе которых обычно используются нейропептиды, фосфолипиды, антиоксиданты или витамины, перспективы разработки принципиально новых нейропротекторов сохраняются. Однако для этого необходимы фундаментальные научные исследования в которых будет установлена роль не только внешних, но и внутренних механизмов ишемического каскада при острой церебральной ишемии.

Диссертационная работа Филимонова Д.А. посвящена изучению таких факторов: в частности, влиянию гормонов тиреоидной системы на течение и исходы ишемического инсульта. Роль эндокринных факторов в развитии церебральной ишемии изучена мало. Публикаций на эту тему практически нет. Между тем, влияние гормональных механизмов регуляции метаболизма в пораженных участках мозга представляет существенный интерес, особенно в рамках активно развивающейся в последние годы концепции

эндогенной нейропротекции. Гормоны тиреоидной системы проявляют многочисленные биологические эффекты, в том числе оказывают существенное влияние на воспалительный процесс, состояние нейроглии и функции нейронов. Все это делает исследование весьма перспективным.

Научная новизна и теоретическая значимость. Принимая во внимание значительную роль тиреоидных гормонов в поддержании нормального функционирования головного мозга, ранее был проведен ряд исследований влияния тиреоидного профиля на исходы ишемического инсульта. Однако сравнительно небольшое число опубликованных к настоящему времени исследований демонстрируют противоречивые данные. Результаты двух мета-анализов показывают ассоциацию синдрома «низкого Т3» и неблагоприятного исхода инсульта. Вместе с тем, практически отсутствуют исследования, направленные на определение влияния тиреоидных гормонов на тяжесть инсульта в острый период, а также описывающие клинико-неврологические особенности инсульта у пациентов с изначально высоким уровнем трийодтиронина. В данном контексте диссертационная работа Филимонова Д.А. обладает существенной научной новизной. В ходе исследования впервые установлено, что высокие уровни трийодтиронина (в IV квартиле) в первые сутки с момента развития ишемического инсульта независимо ассоциированы с его менее тяжелым течением и более благоприятным функциональным исходом, даже по сравнению с уровнями в «нормальном» диапазоне. С применением различных статистических методов убедительно продемонстрировано влияние уровня трийодтиронина на функциональный исход инсульта по порядковой конечной точке, что соответствует последним рекомендациям Европейской организации по борьбе с инсультом по дизайну клинических исследований (E.C. Sandset, 2017). Выполнен акцент на разнонаправленном воздействии уровней тироксина и трийодтиронина на функциональные исходы и тяжесть ишемического инсульта. Результаты клинического этапа диссертационного исследования предоставляют теоретические доказательства перспективности применения аналогов трийодтиронина для улучшения функциональных исходов ишемического инсульта, что является существенным основанием для начала апробационных и клинических исследований эффективности подобного подхода.

В последние годы все больше внимания уделяется различным эндогенным нейропротекторам, таким как мочевая кислота, гранулоцитарный КСФ, фактор роста фибробластов, мозговой нейротрофический пептид и др. Накоплены определенные данные о роли процессов TAAR-сигналирования в регуляции обменных процессов, что может быть потенциально использовано для повышения витальности нервной ткани в условиях ишемии. Нейропротекторные возможности агонистов TAAR-рецепторов

практически не изучены. В ходе выполнения экспериментальной части диссертационной работы на примере структурно-модифицированного аналога эндогенного метаболита тиреоидных гормонов (тиронамина T0 – лиганда TAAR-рецепторов) автором убедительно продемонстрировано влияние новой субстанции на степень функционального восстановления в экспериментальной модели инсульта, что доказывает связь нейропротективного действия тиреоидных гормонов с сигнальным путем TAAR-рецепторов. Показано дифференцированное влияние тиронаминов на показатели окислительного стресса в интактном и ишемизированном полушарии, что свидетельствует о способности тиронаминов уменьшать продукцию свободных радикалов в условиях ишемии. В сочетании с выявленным гипотермическим и антиамнестическим эффектами дейодированных форм метаболитов тиреоидных гормонов полученные данные свидетельствуют, что тиронамины могут представлять собой совершенно новый класс нейропротекторов.

Этап, посвященный менделевскому рандомизационному исследованию, существенно дополняет полученные в ходе диссертационной работы результаты. В отечественной практике подобные данные представлены впервые. Метод менделевской рандомизации обладает высокой степенью доказательности, так как он менее подвержен влиянию вмешивающихся факторов и обратной причинно-следственной связи по сравнению с традиционными клиническими исследованиями. На основании мета-анализа большого числа генетических вариаций, извлеченных из баз данных международных консорциумов, автором не только продемонстрировано влияние уровня свободного трийодтиронина на функциональный исход инсульта, но и описаны возможные молекулярно-генетические механизмы реализации данной взаимосвязи. Известно, что процессы нейронального апоптоза представляют собой важный патогенетический механизм ишемического повреждения и постиншемического ремоделирования при инсульте. В данном контексте особый научный интерес представляет описанное автором влияние гипотиреоза на активность проапоптогенных факторов. Впервые представлены данные менделевского рандомизационного анализа влияния тиреоидных гормонов на риск геморрагических цереброваскулярных событий.

Полученные данные предоставляют убедительные доказательства наличия у тиреоидных гормонов и их метаболитов нейропротекторных эффектов, что делает их перспективными кандидатами для разработки принципиально новых церебропротекторных стратегий.

Практическая значимость. Полученные автором данные подчеркивают важность междисциплинарного подхода в реализации превентивных стратегий при ведении

пациента с ишемическим инсультом. В ходе диссертационной работы показано негативное влияние на тяжесть и исход ишемического инсульта даже небольшого снижения (в пределах референтного диапазона) уровня трийодтиронина, что требует участия эндокринолога в разработке персонифицированной схемы терапии. В рамках персонифицированного подхода также имеет существенное практическое значение разработанный автором алгоритм раннего прогнозирования неблагоприятного функционального исхода ишемического инсульта, обладающий высокой точностью (92,6%).

Оценка содержания автореферата. Автореферат выполнен согласно требованиям ВАК и ГОСТ, иллюстрирован достаточным количеством графиков и таблиц. Графики содержат важную статистическую информацию и не дублируют данные, указанные в тексте. Принципиальных замечаний к автореферату нет. Диссертационная работа Филимонова Д.А. является оригинальным научным трудом.

Данные диссертационного исследования представлены в 33 печатных работах, в том числе и в англоязычных публикациях в иностранных изданиях. Результаты доложены на ведущих международных конгрессах в Российской Федерации и в странах зарубежья, в том числе на конгрессах Всемирного общества неврологов, Европейской и Всемирной организаций по борьбе с инсультом, Национальном конгрессе «Кардионеврология». Автор неоднократно был удостоен наград от международных научных обществ (ESO, WSO).

Заключение. В диссертационном исследовании представлено решение важной научной проблемы, заключающейся в поиске новых метаболических факторов, влияющих на тяжесть и исход цереброваскулярной патологии. По актуальности темы, 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.

10 января 2023

Профессор кафедры терапии неотложных состояний Филиала федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в г. Москве.

доктор медицинских наук, профессор

Широков Евгений Алексеевич

Подпись доктора медицинских наук, проф. Широкова Е.А. заверяю:

Начальник отдела кадров и стрессового

Д. Камбур



Даю согласие на сбор, хранение и обработку персональных данных

Широков Е.А.

Филиал федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в г. Москве.

107392, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, 7

+7 (499) 168-95-78

vmeda_fil_7@mil.ru