

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. Проблема высокой заболеваемости и смертности в результате инсульта имеет общегосударственное значение. В Российской Федерации, несмотря на очевидные успехи в борьбе с сосудистой патологией, смертность от цереброваскулярных заболеваний остается достаточно высокой и составляет до 31 % в структуре смертности от болезней системы кровообращения. Важнейшей задачей в борьбе с цереброваскулярными заболеваниями является не только их профилактика, но и предотвращение неблагоприятного функционального исхода. Инсульт является преобладающей причиной инвалидизации населения в РФ (3,2 на 1000 населения), что подчеркивает важность проблемы. К сожалению, из-за ряда ограничений системный тромболизис и механическая тромбоэкстракция, как наиболее эффективные методы предотвращения развития инвалидизирующего исхода ишемического инсульта, доступны лишь ограниченному числу пациентов. В данном контексте крайне актуальной становится коррекция факторов, воздействующих на функциональные исходы инсульта. Крупномасштабные исследования SHINE, PAIS, DUST и др. позволили выделить среди модифицируемых факторов, влияющих на исход инсульта, уровень гликемии, показатели АД, температуру тела. Очевидно, что на функциональные исходы инсульта могут влиять и другие метаболические факторы. Известно, что тиреоидные гормоны обладают как нейропротективными, так и нейротоксическими эффектами. Селективное воздействие на сигнальные пути, регулируемые тиреоидными гормонами, представляется перспективной мишенью для разработки новых нейропротекторных стратегий. Вместе с тем, немногочисленные ранее проведенные исследования демонстрируют противоречивые результаты. Диссертационная работа Филимонова Д.А. посвящена изучению влияния тиреоидных гормонов на тяжесть и исходы острых нарушений мозгового кровообращения, а также обоснованию возможности применения тиромиметиков с целью нейропротекции. Таким образом, диссертационное исследование имеет важнейшее значение как для клинической, так и для фундаментальной нейронауки, а также для практического применения.

Научная новизна и теоретическая значимость. Тщательный анализ литературных данных и клинических наблюдений позволил автору предложить научную концепцию, заключающуюся в возможности терапевтического воздействия на эндогенные гомеостатические механизмы, связанные с тиреоидной системой, с целью улучшения исходов цереброваскулярных заболеваний. Научная новизна диссертационной работы Д.А. Филимонова заключается в проведении комплексного исследования клинических и молекулярно-генетических аспектов влияния системы тиреоидного гомеостаза на характер течения и исходы инсульта. На этапе клинического исследования были применены различные методы статистического моделирования, подтвердившие благоприятное влияние высоких уровней свободного трийодтиронина на снижение тяжести неврологического дефицита и развитие более благоприятных функциональных исходов острого ишемического инсульта. Эти данные могут служить обоснованием использования тиромиметиков, в том числе трийодтиронина или его аналогов, для улучшения исходов острых нарушений мозгового кровообращения.

Впервые экспериментально показано благоприятное влияния дейодированных метаболитов тиреоидных гормонов (тиронаминов) на восстановление когнитивных функций и неврологических нарушений у животных в модели острой полушарной ишемии головного мозга. Автором диссертационной работы идентифицирован широкий спектр биологических эффектов синтетического аналога тиронамина, включая его способность индуцировать гипотермию на центральном уровне и нивелировать биохимические проявления окислительного стресса. Полученные данные значительно расширяют представления о новых молекулярных мишенях, связанных с путем TAAR-сигналирования, что обосновывает перспективность воздействия на них с целью улучшения исходов цереброваскулярных заболеваний.

Аналитический этап работы позволил обнаружить уникальные аспекты механизмов воздействия тиреоидных гормонов на функциональный исход инсульта. Применение метода менделевской рандомизации и международных генетических баз данных позволило автору обойти недостатки традиционных клинических исследований, такие как вмешивающиеся факторы. Используя выборку свыше 10000 индивидуумов из разных когорт (GISCOME, Split), автором диссертационной работы впервые продемонстрирована причинно-следственная связь между уровнем свободного трийодтиронина в сыворотке и риском неблагоприятного исхода инсульта. Также впервые описано влияние гипотиреоза на активность белков системы апоптоза, оказывающих влияние на функциональный исход инсульта.

Данные, полученные Д.А. Филимоновым, обладают высокой научной новизной и практической значимостью как для клинической неврологии, так и для фундаментальной науки.

Практическая значимость. Автором диссертационной работы предложен алгоритм раннего прогнозирования функционального исхода ишемического инсульта, позволяющий применить индивидуальный подход к ведению пациентов в острый фазе ишемического инсульта. На основании результатов менделевского рандомизационного исследования влияния селена, как регулятора активности дейодиназ, на функциональный исход инсульта предложены рекомендации по коррекции тиреоидных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом.

Апробация результатов исследования. Результаты диссертационного исследования были представлены на международных конгрессах в Российской Федерации и за рубежом. Автор дважды премирован наградой «Young Investigator Award» от Всемирной организации по борьбе с инсультом (2021, 2022 гг.), а сам доклад был отмечен как лучший в конкурсе молодых исследователей на III Национальном конгрессе «Кардионеврология» (РАН, г. Москва).

Диссертационная работа является оригинальным научным трудом. Автореферат соответствует требованиям ГОСТ, существенных замечаний к автореферату нет.

Заключение. Диссертационное исследование Филимонова Дмитрия Алексеевича является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и собственных разработок представлено решение важной научной проблемы, заключающейся в поиске новых метаболических факторов, влияющих на тяжесть и исход цереброваскулярной патологии, а также в идентификации новых молекулярных мишеней для разработки методов терапии, направленных на улучшение исходов цереброваскулярной патологии. По актуальности темы, высокому методическому уровню проведенных исследований, достоверности данных, 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.

Профессор кафедры
нервных болезней и нейрохирургии
Института «Медицинская академия
имени С.И. Георгиевского»
ФГАОУ ВО «Крымский
Федеральный университет
имени В.И. Вернадского»,
д.мед.н, профессор

Кушнир Григорий Матвеевич

Даю согласие на сбор, хранение
и обработку персональных
данных

Кушнир Григорий Матвеевич

Подпись д.мед.н, профессора Кушнир Г.М. заверяю:



Г.М. Кушнир

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Симферополь (Южный федеральный округ, Республика Крым), б-р Ленина, д. 5/7
(3652) 554-854; office@ma.cfuv.ru