

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Филимонова Дмитрия Алексеевича на тему «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 темы исследования

На протяжении последних лет цереброваскулярные заболевания занимают одно из лидирующих мест в структуре общей смертности населения с прогнозируемыми негативными тенденциями в эпидемиологических показателях. Успехи в профилактике высокого риска развития инсульта и его неблагоприятного исхода, к сожалению, не позволяют уменьшить заболеваемость и число преждевременно утраченных лет жизни вследствие инсульта (индекс DALYs), напротив, в промышленно развитых странах данные показатели растут. Концепция применения нейропротекции для предотвращения неблагоприятного исхода инсульта не получила должных доказательств своей эффективности в ранних клинических исследованиях, однако, в настоящий момент проходит новый этап в своем развитии. Прежде всего, различные нейропротекторные стратегии могут быть использованы с целью расширения терапевтического окна для проведения системного тромболитизиса или механической тромбоэкстракции, а также для уменьшения реперфузионного повреждения мозга. Кроме того, существенные надежды возлагаются на применение аналогов эндогенных субстанций в качестве нейропротекторов. Для успешной реализации этих направлений крайне необходимым является изучение новых факторов, влияющих на функциональный исход и тяжесть инсульта, чему и посвящено диссертационное исследование Филимонова Д.А.

Тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития и функционирования головного мозга, что обусловлено их воздействием на процессы дифференцировки, миграции нервных клеток, нейропластичность, а также на миелинизацию проводящих путей. Механизмы, регулируемые тиреоидными гормонами при развитии головного мозга, частично совпадают с таковыми во время постинсультного восстановления. Таким образом, тиреоидная система представляет собой перспективную мишень для воздействия на нее с целью улучшения исходов инсульта. Однако в небольшом числе опубликованных к настоящему времени работ получены противоречивые результаты. Практически не изучены молекулярные механизмы воздействия тиреоидных гормонов на цереброваскулярные исходы, что делает любые исследования в данном направлении крайне актуальными и востребованными.

### Научная новизна и теоретическое значение данного исследования

Уникальность диссертационного исследования заключается во всестороннем (клиническом, экспериментальном и мета-аналитическом) изучении влияния тиреоидных гормонов на тяжесть острой очаговой ишемии головного мозга. Подобный подход позволяет добиться высокой достоверности полученных данных. В ходе клинического этапа исследования, включавшего 158 пациентов с ишемическим инсультом, впервые подтверждено более благоприятное течение ишемического инсульта у пациентов с изначально высоким уровнем трийодтиронина, в том числе и выше референтного диапазона. Показано, что каждое увеличение уровня свободного трийодтиронина на 1 пмоль/л в острейшем периоде инсульта ассоциировано с увеличением суммы баллов по Скандинавской шкале на 3 балла (95% ДИ 0,15 – 5,91) и со снижением риска неблагоприятного функционального исхода инсульта на 46% (95% ДИ 24-67%).

Роль «классических» тиреоидных гормонов в воздействии на процессы, происходящие в центральной нервной системе, была ранее описана в ряде исследований. Однако эффекты «новых» метаболитов тиреоидных гормонов, таких как Т0АМ и Т1АМ, практически не изучены. В этой связи особый научный интерес представляет

экспериментальный этап исследования, посвященный изучению биологических эффектов аналога тиронамина T0AM в экспериментальной модели инсульта. Синтез субстанции был выполнен в Институте физико-органической химии и углекислотной химии (г. Донецк) при непосредственном участии диссертанта. В ходе исследования впервые описана способность дейодированной формы тиронамина уменьшать выраженность неврологического дефицита в модели инсульта, а также улучшать когнитивные показатели. Крайне важным является дифференцированное влияние тиронамина на показатели окислительного стресса в интактном и экспериментальном полушариях, что свидетельствует о связи сигнального пути тиронаминов с процессами редокс-сигналикации и, вероятно, системой Nrf2-Keap1-ARE.

В течение последних лет отчетливо наблюдается возрастающая роль мульти-омиксных аналитических исследований в изучении патогенеза неврологических заболеваний. Данные технологии хорошо зарекомендовали себя в поиске новых молекулярных мишеней для терапии ряда демиелинизирующих и нейродегенеративных патологий. В диссертационном исследовании автором применен метод менделевской рандомизации для доказательства независимого влияния уровня трийодтиронина на вероятность неблагоприятного функционального исхода ишемического инсульта. Установлено, что генетически прогнозируемое повышение уровня свободного трийодтиронина на 1 пмоль/л ассоциировано со снижением риска неблагоприятного исхода инсульта (3-6 баллов по модифицированной шкале Рэнкина) на 18%. Полученные результаты отличаются высокой достоверностью, так как выявленные методом менделевской рандомизации клинические ассоциации менее подвержены воздействию различных кофакторов. На основании интеграции исследований в области генома (данные GWAS-консорциумов GISCOME и MEGASTROKE) и транскриптома (данные консорциума GTEX) автором впервые показано влияние гипотиреоза на цереброваскулярные исходы, реализуемое через модуляцию проапоптогенных сигнальных путей, инициируемых факторами AIF (apoptosis-inducing factor) и белками системы BCL2.

Таким образом, в диссертационном исследовании представлены убедительные доказательства влияния компонентов тиреоидной системы на тяжесть и функциональные исходы ишемического инсульта, а также определены новые молекулярные мишени для разработки нейропротекторных стратегий.

#### **Практическая значимость**

Результатом диссертационной работы стал предложенный автором алгоритм прогнозирования функционального исхода ишемического инсульта, разработанный на основе технологии машинного обучения, и пригодный для внедрения в рутинную клиническую практику. Алгоритм включает в себя только два маркера – уровни тироксина и трийодтиронина в сыворотке, определить которые можно практически в любой клинико-диагностической лаборатории. Помимо простоты, алгоритм отличается высокой точностью прогнозирования – 92,6%. Основываясь на результатах исследования влияния уровня селена на функциональный исход инсульта, предложен способ коррекции нарушений тиреоидного статуса у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Автореферат диссертации оформлен согласно требованиям ГОСТа и в полной мере отражает актуальность проблемы и все этапы научного поиска. Выводы, сделанные автором, логичны, соответствуют поставленным задачам и закономерно вытекают из содержания работы.

Результаты диссертационного исследования представлены на 8 международных конгрессах в Российской Федерации и за границей, включая III Национальный конгресс «Кардионеврология», конгрессы Европейского и Всемирного общества по борьбе с инсультом, Всемирный конгресс неврологов, Всемирный конгресс по контраверсиям в неврологии. Основные положения диссертационной работы опубликованы в 33 научных работах, из них 12 статей в рецензируемых научных изданиях.

### Заключение

Диссертационное исследование Филимонова Дмитрия Алексеевича на тему «Влияние тиреоидного гомеостаза на течение и исход острой цереброваскулярной патологии: клинико-экспериментальное исследование и анализ генетических корреляций» полностью отражает основные результаты выполненной научно-квалификационной работы, в которой решена актуальная научная проблема – поиск новых молекулярно-метаболических и генетических факторов, влияющих на тяжесть течения и исход цереброваскулярных заболеваний, а также разработка мер по их коррекции.

Диссертация соответствует полностью 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.

Заведующая кафедрой неврологии  
и нейрохирургии с курсом ДПО  
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
д.м.н., профессор

Смагина Инна Вадимовна

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Подпись Смагиной И.В. заверяю

Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Кандидат медицинских наук, доцент

Н.М. Михеева

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40  
+7(3852) 566-800



Подпись заверяю  
Начальник управления кадров  
  
Е.А. Мякушев