

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 темы диссертации. Инсульт занимает ведущее место среди причин первичной инвалидности в связи с заболеваниями нервной системы. Это обуславливает его социальную и экономическую значимость. Наряду с эффективной и доказанной патогенетической терапией ишемического инсульта (тромболизис, тромбоэкстракция), нейропротекция не теряет своей актуальности. В течение последних лет сформировалось новое направление – использование собственных механизмов адаптации к ишемическому повреждению (эндогенная нейропротекция). В данном контексте особое значение приобретает идентификация новых эндогенных метаболических факторов, влияющих на тяжесть и функциональный исход инсульта. Одним из таких факторов является тиреоидная система, селективное воздействие на которую представляется потенциально эффективным инструментом для достижения нейропротекторного эффекта. Таким образом, диссертационное исследование Филимонова Д.А., целью которого было определение характера влияния тиреоидных гормонов и молекулярно-генетических механизмов, формирующих тиреоидный гомеостаз, на тяжесть неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта и его функциональный исход, является крайне актуальным для неврологической науки и практики.

Научно-практическая значимость. Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В ходе клинической части исследования установлено, что уровень свободного трийодтиронина является независимым фактором, влияющим на тяжесть неврологического дефицита в остром периоде инсульта. С каждым увеличением уровня свободного трийодтиронина на 1 пмоль/л сумма баллов по Скандинавской шкале увеличивается на 3 балла (95% ДИ 0,15 – 5,91). Применяв различные методы статистического моделирования, автор также продемонстрировал влияние уровня трийодтиронина в остром периоде ишемического инсульта на его функциональный исход. Установлено, что увеличение уровня свободного трийодтиронина на 1 пмоль/л ассоциировано со снижением шансов его неблагоприятного функционального исхода на 46%. Используя сведения об ассоциациях генетических вариаций с уровнем свободного трийодтиронина у более чем 2000 индивидуумов из когорт Split и Corsula (Хорватия), а также

результаты генетических ассоциаций с исходом инсульта из международной сети GISCOME, диссертантом впервые установлено, что генетически прогнозируемое повышение уровня свободного трийодтиронина на 1 пмоль/л приводит к снижению риска неблагоприятного функционального исхода инсульта на 18%. Кроме того, применение менделевской рандомизации и данных генетического консорциума Genotype-Expression Project позволили автору идентифицировать механизмы, лежащие в основе нейропротекторного действия трийодтиронина. Данные механизмы включают в себя подавление активности проапоптогенных факторов, таких как апоптоз-индуцирующий фактор-1, и активацию антиапоптогенных сигнальных путей MAPK2 и BCL-2.

Важное значение для нейронауки представляют полученные фундаментальные данные о влиянии метаболитов тиреоидных гормонов (тиронаминов) на процессы, происходящие в условиях экспериментальной очаговой ишемии головного мозга. В ходе диссертационного исследования были выполнены работы по синтезу структурно-модифицированного аналога тиронамина ТОАМ. Впервые установлено, что введение синтетического аналога тиронамина лабораторным животным в модели ишемического инсульта препятствует снижению уровня супероксиддисмутазы и повышению продуктов перекисного окисления липидов в ткани ишемизированного полушария по сравнению с интактным, а также приводит к более полному функциональному восстановлению (по данным шкалы mNSS). Полученные результаты свидетельствуют, что путь TAAR-сигналирования (опосредуемый рецепторами следовых аминов), инициируемый метаболитами трийодтиронина, запускает эндогенные антиоксидантные механизмы в условиях острой ишемии головного мозга.

Результаты работы позволяют расширить представления о нейропротекторных эффектах тиреоидных гормонов и их метаболитов в условиях острой ишемии головного мозга, а также обосновать возможность применения тиреоидных гормонов и синтетических аналогов их метаболитов с целью улучшения исходов сосудисто-мозговых заболеваний.

Выводы логичны и закономерно вытекают из содержания работы. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Таким образом, при анализе автореферата 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, можно заключить, что диссертация является завершенным научно-квалификационным исследованием, в которой представлено решение крайне актуальной научной проблемы – идентификации новых молекулярно-метаболических факторов, влияющих

на течение и исход цереброваскулярной патологии, что имеет большое научно-практическое значение.

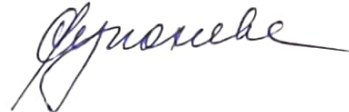
По своей актуальности, методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021 г.), а также п.2.1. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением 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.

Директор Института реабилитации ФГБНУ «Научный центр неврологии»
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор РАН



Наталья Александровна Супонева

Согласна на обработку персональных данных

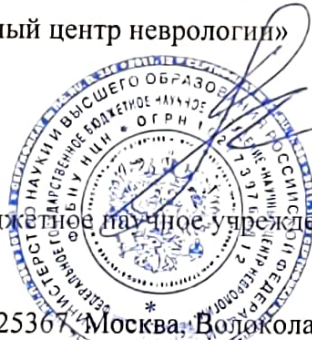


Наталья Александровна Супонева

Подпись члена-корреспондент РАН, д.м.н., профессора РАН Н.А. Супоновой заверяю.

Ученый секретарь ФГБНУ «Научный центр неврологии»

к. м. н.



Д.В. Сергеев

«26» января 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии"

Факс: +7 (495) 490-22-10, Адрес: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

Адрес официальной электронной почты: secret@neurology.ru

«26» января 2023 г.