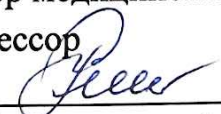


«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по научной и
инновационной работе
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Астраханский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор

 М.А. Самотруева
«11» апреля 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Даниелян Сирануш Артуровны «Коррекция митохондриальной дисфункции производными коричной кислоты и флавоноидами в условиях экспериментальной ишемии головного мозга», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный совет 21.2.005.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Даниелян С.А. посвящена коррекции митохондриальной дисфункции производными коричной кислоты и флавоноидами в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. Ишемический инсульт является важной медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. В связи с этим оптимизация терапевтических стратегий лечения инсульта является одной из приоритетных задач практического здравоохранения. Одним из важнейших направлений в решении

данной задачи является поиск новых церебропротекторов, с целью достоверного снижения повреждения мозговой ткани в результате ишемии и реперфузии, на что и направлено диссертационное исследование Даниелян С.А.

Лекарственные средства растительного происхождения являются перспективными для фармакологической коррекции нарушений, возникающих при недостаточности кровоснабжения мозга, так как обладают высокой эффективностью и предельно низкой токсичностью, а также многообразием фармакологических свойств, что обеспечивает комплексное воздействие на организм больного. Соответственно, поиск средств растительного происхождения, обладающих церебропротекторной активностью, является важной задачей здравоохранения.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

В ходе проведенного фармакологического скринингового исследования в ряду производных коричной кислоты и флавоноидов автором было выявлено, что наибольшим церебропротекторным эффектом обладало соединение из группы антоцианов – мальвидин. Диссертантом показано, что в дозе 100 мг/кг мальвидин обладает церебропротекторным действием на фоне фокальной церебральной ишемии, что выражается в нормализации метаболических нарушений, улучшении когнитивных и мнестических функций крыс, уменьшении степени отека и некроза головного мозга.

Установлено, что аспектами церебропротекторного действия мальвидина в дозе 100 мкг/кг являются антиоксидантное, эндотелипротекторное, противовоспалительное действие. Наряду с этим доказано, что мальвидин улучшает митохондриальную функцию в условиях фокальной ишемии головного мозга.

Полученные данные, позволяющие рассматривать соединение растительного происхождения мальвидин в качестве основы для разработки эффективных церебропротекторов, следует считать новыми, имеющими важное практическое значение для фармакологии.

Значимость полученных результатов соискателем для развития клинической фармакологии

Результаты диссертационного исследования показали, что изучаемое соединение растительного происхождения мальвидин является перспективным объектом для дальнейшего исследования с целью создания на его основе церебропротекторного средства. Кроме того, полученные данные представляют интерес для целенаправленного поиска и получения веществ

растительного происхождения, которые обладают способностью корректировать нарушения, характерные для ишемических патологий различного генеза.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Научные положения, представленные в диссертационном исследовании Даниелян Сирануш Артуровны, обоснованы большим объемом исследований на достаточном количестве экспериментальных животных. Объектом исследования являются соединения растительного происхождения: производные коричной кислоты и флавоноиды. Диссертантом использованы современные методы и подходы, соответствующие поставленным цели и задачам исследования. Полученные результаты статистически обработаны, характеризуются высокой достоверностью и представлены в 3-х главах собственных исследований и обсуждения. Выводы и положения, выносимые на защиту, весьма аргументированы, вытекают из содержания выполненной работы, отражают поставленные задачи и сделаны на основании значительного фактического материала.

Теоретическая и научно-практическая значимость

По результатам экспериментального исследования сделан вывод, что мальвидин – вещество растительного происхождения, относящегося к группе антоцианов, обладает церебропротекторным действием. Соответственно, мальвидин представляет собой перспективное соединение для дальнейшего более углубленного изучения и создания на его основе церебропротекторного средства с мультитаргетным действием для лечения и/или профилактики патологий ишемического характера.

Результаты, полученные в ходе экспериментальной работы, представляют интерес при целенаправленном поиске веществ растительного происхождения, которые обладают способностью корректировать нарушения, характерные для ишемических патологий различного генеза. Результаты диссертационного исследования используются в рамках образовательного процесса на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии, кафедре органической химии ПМФИ -филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Структура и оформление работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования,

полученных результатов и их обсуждения, а также включает выводы, практические рекомендации и список литературы.

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста включает 253 источник литературы из которых 39 отечественных и 214 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 22 рисунками и 10 таблицами.

Во введении автор обосновал актуальность темы исследования, степень разработанности темы. Автором четко сформулированы цель и задачи диссертационной работы, определены научная новизна и методология исследования, научно-практическая ценность и значимость, степень достоверности данных, апробация результатов и личный вклад автора.

В первой главе автор привел литературный обзор по теме диссертации, посвящённый актуальности и проблемам терапии ишемического инсульта и коррекции митохондриальной дисфункции в условиях ишемического инсульта. Представлены современные данные об эпидемиологии, социально-экономических аспектах, осложнениях ишемического инсульта, описаны основные звенья патогенеза ишемического инсульта. Отдельно подчеркивается роль митохондриальной дисфункции на фоне ишемического поражения головного мозга, описывается роль митохондрий, как перспективной мишени для действия церебропротекторных средств. Представлены сведения о фармакологической коррекции ишемического инсульта. Описана группа церебропротекторных препаратов, применяемых в терапии цереброваскулярных патологий. Приведены данные о фармакологической активности соединений, используемых в экспериментальной работе.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Автором использован комплексный подход к изучению фармакологической активности соединений растительного происхождения. Описание методов структурировано и состоит из подразделов, позволяющих легко ориентироваться в исследовании. Выбранные автором методы адекватны поставленным задачам, современны, информативны, позволяют достичь поставленной цели. Подробно описан дизайн исследования. Количество животных, использованных в экспериментах, позволяет получить достоверные результаты.

В третьей главе в рамках фармакологического скрининга флавоноидов и производных коричной кислоты в условиях ишемии головного мозга изучали церебропротективную активность куркумина, теафлавина, хризина, хризантемина, глицитеина, диосмина, гесперидина, гиперозида, мальвидина, а

также галловой, коричной, сорбиновой, кофейной кислот. Изучалось влияние исследуемых соединений на размер зоны некроза, отека головного мозга, которые формируются при ишемическом поражении.

В четвертой главе приведены результаты дозозависимого исследования соединения-лидера. Изучение зависимости «доза-эффект» для соединения лидера проводилось в пяти вариациях дозирования: 25 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг, путем определения влияния этих доз на размер зоны некроза головного мозга, концентрацию молочной и пировиноградной кислот. В ходе дозозависимого изучения церебропротективной активности соединения-лидера было установлено, что максимальный фармакологический эффект мальвидина проявляет в дозе 100 мг/кг.

В пятой главе диссертант изложил результаты экспериментов, посвященных изучению потенциального механизма мальвидина. Изучалось влияние данного соединения на вазодилатирующую функцию сосудистого эндотелия и антиагрегационную активность тромбоцитов. Исследовали влияние мальвидина на активность антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза), респирометрическую функцию митохондрий, митохондриальный мембранный потенциал, латентное время открытия митохондриальной поры на фоне ишемии головного мозга, а также концентрацию кальция в гомогенате головного мозга.

Работа завершается обсуждением полученных данных, в котором обозначены перспективы дальнейшего развития темы, а также выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности и незначительные недостатки оформления работы, но указанные недочёты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования. В плане научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Одной из задач диссертационной работы является исследование способности соединения-лидера подавлять нейровоспаление. Какие маркеры нейровоспаления были оценены и за счет каких механизмов, предположительно, был достигнут эффект?

2. В качестве одного из референтных препаратов в работе был использован ацетилцистеин (АЦЦ), относящийся к фармако-терапевтической группе муколитических средств. На чем основан выбор данного препарата?

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа «Коррекция митохондриальной дисфункции производными коричной кислоты и флавоноидами в условиях экспериментальной ишемии головного мозга» соответствует паспорту научной специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология:

- п.5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток,

- п.6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Материалы диссертационной работы отражены в 17 печатных работах, из которых 7 – в научных изданиях, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 5 – в научных изданиях, индексируемых в международной базе Scopus. Публикации отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Даниелян Сирануш Артуровны на тему «Коррекция митохондриальной дисфункции производными коричной кислоты и флавоноидами в условиях экспериментальной ишемии головного мозга» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей большое значение для фармакологии, клинической фармакологии – обоснование

перспективности разработки церебропротекторов на основе соединений растительного происхождения.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор Даниелян С.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв рассмотрен и обсужден на заседании кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России 10 апреля 2025 года, протокол № 9.

Профессор кафедры фармакогнозии,
фармацевтической технологии
и биотехнологии, руководитель
научно-исследовательского центра
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



А.Л. Ясенявская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес организации: Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.
Телефон: +7 (8512) 52-41-43
E-mail: post@astgmu.ru



В Диссертационный Совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ

Даниелян Сирануш Артуровны по теме «Коррекция митохондриальной дисфункции производными коричной кислоты и флавоноидами в условиях экспериментальной ишемии головного мозга», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки)

Полное и сокращенное название ведущей организации	Полное наименование образовательной организации – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сокращенное наименование образовательной организации – ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание	И.о. ректора – доктор медицинских наук, доцент Поройский Сергей Викторович
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Ясенявская Анна Леонидовна, доктор медицинских наук, 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология, руководитель научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)	1. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Генатуллина Г.Н., Лендов А.О., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. // Влияние меланокортинов на интенсивность перекисного окисления липидов в иммунокомпетентных органах крыс-самцов в условиях информационного стресса // Биомедицина. 2022. Т.18. №.1. С.67-74. 2. Нуржанова З.М., Шилова А.А., Башкина О.А., Самотруева М.А. Оценка уровня эндотелиального фактора роста сосудов и моноцитарного хемоаттрактанта при детском церебральном параличе // Человек и его здоровье. 2021. №3. С. 33-38. 3. Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Башкина О.А., Самотруева М.А.

	Влияние глипролинов на уровень апоптотических и нейротрофических факторов в условиях «социального стресса» // Фармация и фармакология. 2021. Т. 9. №.6. С.485-494. 4. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Цибизова А.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние нейропептидов на психоэмоциональное состояние в условиях «социального» стресса // Человек и его здоровье. 2020. № 3. С.37-45. 5. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Цибизова А.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального» стресса // Астраханский медицинский журнал. 2020. Т.15. №.3. С.79-85.
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	414000
Город	Астрахань
Улица	ул. Бакинская
Дом	121
Телефон	+7 (8512) 52-41-43
e-mail	post@astgmu.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

И.о. ректора ФГБОУ ВО Астраханский
ГМУ Минздрава России

С.В. Поройский

