

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.02.005.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК ДАНИЕЛЯН СИРАНУШ АРТУРОВНЫ**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 20.05.2025, протокол №22

О присуждении Даниелян Сирануш Артуровне, гражданке Российской Федерации ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Коррекция митохондриальной дисфункции производными коричной кислоты и флавоноидами в условиях экспериментальной ишемии головного мозга», по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 14.03.2025, протокол №8 диссертационным советом 21.2.005.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России), 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1, (совет утвержден приказом № 714/нк, от 02.11.2012, на период действия номенклатуры специальностей научных работников).

Соискатель Даниелян Сирануш Артуровна 1995 года рождения. В 2018 году с отличием окончила Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по специальности 33.05.01 Фармация.

В период подготовки диссертации Сирануш Артуровна с 01.09.2018 по 22.06.2022г. обучалась в аспирантуре на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина.

В личном деле имеется диплом об окончании аспирантуры. Кандидатские экзамены (история и философия науки, иностранный язык, фармакология, клиническая фармакология) сданы на отлично. Решением Государственной экзаменационной комиссии присвоена квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

С 2020 г. и по настоящее время Даниелян Сирануш Артуровна – преподаватель медицинского колледжа Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Диссертационная работа выполнена на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

**Научный руководитель:**

Поздняков Дмитрий Игоревич, к.фарм.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

### **Официальные оппоненты:**

Покровский Михаил Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Каленикова Елена Игоревна, д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

– дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном профессором кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, руководителем научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Ясенянской Анной Леонидовной, отмечает, что 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 завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей большое значение для фармакологии, клинической фармакологии, 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 утвержден, подписан и.о. проректора по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России, д.м.н., профессором Самотруевой Мариной Александровной и завизирован гербовой печатью учреждения.

Соискатель имеет 25 опубликованных работ. По теме диссертационной работы опубликовано 17 печатных работ, 7 из которых в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

### **Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Воронков, А.В. Церебропротекторная активность мальвидина, гиперозида и глицитеина в условиях фокальной ишемии головного мозга / А.В. Воронков, С.А. Нигарян (Даниелян), Д.И. Поздняков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83. – №7. – С.3-6.
2. Оценка респирометрической функции митохондрий в условиях патологий различного генеза / Воронков А.В. [и др.] // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7. – №1. – С. 20–30.
3. Воронков, А.В. Изучение ноотропной активности гесперидина и куркумина в условиях фокальной ишемии головного мозга / А.В. Воронков, С.А. Нигарян (Даниелян), Д.И. Поздняков // Вестник ВолгГМУ. – 2020. – Т.3. №75. – С. 107–111.

4. Воронков, А.В. Церебропротективное действие некоторых фенолокислот в условиях экспериментальной ишемии головного мозга // А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, С.А. Нигарян (Даниелян) // Фармация и фармакология. – 2019. – Т.7. №6. – С.332-338.
5. Воронков, А.В. Изучение церебропротективных свойств хризина и хризантемина в условиях фокальной ишемии головного мозга / А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, С.А. Нигарян (Даниелян) // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т.15. №1. – С.112-116.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:**

1. Бейера Эдуарда Владимировича - д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России;
2. Болиевой Лауры Зелымхановны - д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России;
3. Маль Галины Сергеевны - д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России;
4. Сафроненко Андрея Владимировича - д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России;
5. Магомедовой Зульфии Шамильевны - к.м.н., доцента, заведующего кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России;
6. Оленникова Даниила Николаевича - д.ф.н., заведующего лабораторией медико-биологических исследований ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН;
7. Венгеровского Александра Исааковича, д.м.н., профессора, заслуженного работника высшей школы России, профессора кафедры фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Отзывы положительные, подтверждают научную и практическую значимость результатов исследования, критических замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что сотрудники указанных организаций являются высококвалифицированными специалистами в области фармакологии, клинической фармакологии, имеют весомый личный опыт в изучении представленной в диссертационной работе актуальной проблемы, большое количество печатных работ, связанные с темой диссертации соискателя.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработана** новая научная идея о том, что соединение растительного происхождения – мальвидин обладает церебропротекторными свойствами и улучшает митохондриальную дисфункцию в условиях экспериментальной ишемии головного мозга; **предложен** комплексный подход по заявленной тематике, которые выражаются в том, что из представителей флавоноидов и производных коричной кислоты (в общей сложности 13 веществ) наиболее выраженным церебропротекторным действием обладает соединение мальвидин; **доказана** церебропротекторная активность мальвидина в наиболее эффективной дозе – 100 мг/кг; **введены** новые представления о

фармакологических эффектах соединения растительного происхождения мальвидина, которые практически не исследованы ввиду слабо репрезентативных литературных данных о фармакокинетических свойствах антоцианов; **доказаны** комплексные терапевтические эффекты мальвидина на животной модели фокальной ишемии головного мозга. Мальвидин нормализует двигательную, когнитивную, психоэмоциональную активность, уменьшает степень некроза и церебрального отека, улучшает метаболические процессы головного мозга, повышает активность эндогенных антиоксидантных ферментов, корректирует нейровоспаление, оказывает эндотелиопротекторное действие, увеличивает митохондриальную функцию, а именно: общую респирометрическую функцию митохондрий, латентное время открытия митохондриальной поры, повышает активность ферментов электрон-транспортной цепи митохондрий, митохондриальный мембранный потенциал, понижает концентрацию кальция в гомогенате головного мозга.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что в работе **изложены** аргументы, подтверждающие, что наиболее активным соединением из 13 веществ растительного происхождения, является вещество, относящееся к группе антоцианов – мальвидин, которое обладает более выраженным церебропротекторным действием; **раскрыты** существенные терапевтические преимущества мальвидина и его политаргетный характер действия; **изучены** разные дозы (25 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг) мальвидина, определена наиболее оптимальная – 100 мг/кг. Установлено, что соединение мальвидин проявляет многотаргетную церебропротекторную активность на животной модели фокальной церебральной ишемии в дозе 100 мг/кг, снижает степень и скорость агрегации тромбоцитов, восстанавливает вазодилатирующую функцию эндотелия, повышает активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), снижает уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6), улучшает митохондриальную функцию.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**  
**разработаны и внедрены** новые представления о фармакологических свойствах мальвидина, **создана** концептуальная стратегия использования веществ растительного происхождения, в частности мальвидина, в коррекции перманентных церебральных нарушения ишемического генеза; **представлены** данные о способности мальвидина улучшать митохондриальную функцию в условиях экспериментального ишемического инсульта, что выражается в восстановлении респирометрической функции (усиление АТФ- генерирующей способности, максимального уровня дыхания и респирометрической ёмкости), увеличении митохондриального мембранного потенциала, увеличении времени открытия митохондриальной поры, активности митохондриальных комплексов транспортной цепи митохондрий, нормализации процессов гликолиза и снижении концентрации кальция в гомогенате головного мозга. Полученные в рамках диссертационного исследования материалы включены в учебно-методический процесс используются в рамках образовательного процесса на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии, кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; **показана** целесообразность изучения индивидуальных соединений

природного происхождения в контексте патогенетической терапии ишемии мозга; **выявлены** терапевтические преимущества антоцианового базиса для целенаправленной разработки церебропротекторных средств; **обоснована** дальнейшая перспектива доклинического изучения мальвидина.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Результаты получены на современном, сертифицированном оборудовании. **Теория** диссертационной работы согласуется с литературными данными по теме исследования; **идея базируется** на анализе современных подходов к поиску новых фармакологически активных соединений растительного происхождения и взглядов на патогенез и лечение ишемического инсульта; **использованы** информативные и современные методики сбора и обработки данных, сравнительный анализ результатов диссертационного исследования с результатами научных работ, схожих по тематике и дизайну исследования.

Исследование выполнено в три этапа: первый этап - фармакологический скрининг, в рамках которого было сформировано 17 экспериментальных групп. Проведена оценка влияния соединений на степень некроза и отека головного мозга, метаболические нарушения мозга. Изучена психоэмоциональная и двигательная активность исследуемых соединений в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Экстраполяционный избавления» и «Условная реакция пассивного избегания». По результатам, полученным в ходе фармакологического скрининга, было выбрано соединение-лидер мальвидин. На втором этапе было проведено дозозависимое исследование соединения-лидера, в рамках которого изучали церебропротекторные свойства мальвидина в пяти разных дозах. Третий этап посвящен углубленному изучению мальвидина, выявлению фармакологических мишеней. Изучали его антиоксидантную, эндотелиопротекторную, противовоспалительную активность. Антиоксидантная активность изучалась по влиянию мальвидина на активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы. Оценку эндотелиопротекторного действия проводили по исследованию следующих показателей: скорость мозгового кровотока и антиагрегационную активность. В рамках изучения противовоспалительного действия мальвидина исследовали его влияние на ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Отдельный блок экспериментов, посвященный изучению потенциального механизма действия мальвидина включал исследование влияния соединения на митохондриальную дисфункцию. В связи с этим была проведена оценка общей респирометрической функции митохондрий, оценка изменения процессов гликолиза, а также изучалась работа митохондриальных комплексов, митохондриальный мембранный потенциал, латентное время открытия митохондриальной поры и концентрация кальция в гомогенате головного мозга.

**Использованы** наиболее современные и воспроизводимые методы исследования. Результаты исследований обработаны с использованием современных методов статистического анализа (Statistica, версия 6.0). Научные положения и выводы диссертации обоснованы и логичны, соответствуют цели и задачам исследования, базируются на полученных экспериментальных данных.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования. Соискателем лично разработаны цели и задачи исследования, самостоятельно проведен аналитический обзор отечественных и зарубежных научных

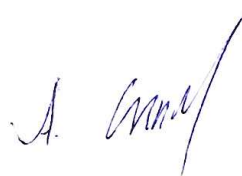
публикаций, осуществлено планирование исследования. Также соискатель освоил методику моделирования фокальной ишемии головного мозга крыс. Принимал участие в планировании экспериментальной работы и лично участвовал в ней, анализировал и интерпретировал данные, подготовил и опубликовал статьи, основанные на результатах исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

На заседании 20 мая 2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Даниелян Сирануш Артуровне ученую степень кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки) за решение актуальной научной задачи в области экспериментальной фармакологии, состоящей в поиске средств с церебропротекторной активности для терапии и/или профилактики ишемического инсульта.

При проведении тайного голосования, диссертационный совет в количестве 19 человек, участвовавших в заседании, проголосовали: за присуждение учёной степени - 18, против - нет, воздержавшихся - нет. По техническим причинам член диссертационного совета Куркин Денис Владимирович, присутствовавший на заседании дистанционно, не смог принять участие в тайном голосовании с использованием электронного голосования «Криптовече».

Председатель заседания  
диссертационного совета 21.2.005.02,  
академик РАН, д.м.н., профессор



А.А.Спасов

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.005.02  
д.м.н., доцент



О.В. Шаталова

Подписи академика РАН, д.м.н., профессора Спасова Александра Алексеевича и Ученого секретаря диссертационного совета 21.2.005.02, д.м.н., доцента Шаталовой Ольги Викторовны заверяю:  
Ученый секретарь совета  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России  
к.м.н., доцент



О.С.Емельянова

20.05.2025