

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор-
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН



А.А. Костин

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

на основании решения заседания Научно-образовательного ресурсного центра «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (НОРЦ Молекулярная морфология) РУДН.

Диссертация «Морфофункциональные особенности гиппокампа после введения мирицетина в модели RTZ-индуцированных судорог» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в Научно-образовательном ресурсном центре «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (НОРЦ Молекулярная морфология) РУДН.

Григорян Мигран Самвелович, 1978 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России по специальности «Лечебное дело» в 2022 году.

С 16.06.2025 г. по 15.12.2025 г. прикреплен к Научно-образовательному ресурсному центру «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (НОРЦ Молекулярная морфология) РУДН для подготовки диссертации.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1273 от 23.09.25 г. выдана в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Российском университете дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

С 2015 г. по настоящее время М.С. Григорян работает главным врачом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ейская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Научный руководитель – Демяшкин Григорий Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОРЦ Молекулярная морфология РУДН.

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета Научно-технического совета РУДН 19.06.2025 г., протокол № НТС-23.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Морфофункциональные особенности гиппокампа после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.24. Нейробиология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Григоряна Миграна Самвеловича на тему «Морфофункциональные особенности гиппокампа после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, посвященную решению актуальной задачи в области нейробиологии – выявление влияния мирицетина на морфофункциональные изменения в гиппокампе при моделировании PTZ-индуцированных судорог. Диссертация обладает научной новизной, теоретической и практической ценностью и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в:**

Все этапы проведенного научного исследования: постановка цели и задач, выбор методов, получение, анализ и статистическая обработка результатов,

формулирование основных положений и выводов, теоретической и практической значимости, а также новизны полученных результатов, выполнены автором самостоятельно, скомплектованы базы данных и цифровой архив изображений, к анализу привлечен комплекс современных методов нейробиологии для анализа влияния мирицетина на поведенческий фенотип мышей линии СВА в модели PTZ-индуцированных судорог. В ходе реализации научной работы диссертант лично проводил комплекс поведенческих тестов, гистологическое, гистохимическое (окрашивание по Нисслю), иммуногистохимическое (на маркеры NeuN, каспазу-8) исследования, проводил статистический анализ полученных результатов. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме диссертационной работы.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень обоснованности результатов обеспечена достаточным объемом репрезентативного материала и применением методов статистического анализа; сопоставлены собственные данные с результатами, полученными другими исследователями изучаемой проблемы. Сформированные группы животных (мыши СВА; вес 30–35 г; возраст 12 недель; n=340) соответствуют стандартам экспериментальных (доклинических) исследований в области нейробиологии. Корректная статистическая обработка данных, использование валидированных иммуногистохимических, морфологических и поведенческих тестов, а также контрольные и экспериментальные группы позволили обеспечить высокую степень воспроизводимости и объективности полученных результатов.

Фактический материал, проанализированный в диссертации, полностью соответствует первичной документации.

- **Новизна результатов проведенных исследований**

Новизна диссертационного исследования заключается в получении данных о структурно-функциональных изменениях в гиппокампе и других лимбических структурах головного мозга, возникающих при острых PTZ-индуцированных судорогах. Впервые проведена оценка нейрональной дифференцировки и зрелости нейронов с использованием маркера NeuN, что позволило оценить характер

морфофункциональных изменений в различных регионах гиппокампа при острых припадках.

Впервые была адаптирована экспериментальная модель острого эпилептического приступа с использованием пентилентетразола (PTZ) для проведения комплексного морфофункционального анализа структур гиппокампа, что обеспечило разработку новых критериев оценки нейродегенеративных изменений на гистологическом уровне.

Впервые установлено, что PTZ-индуцированные судороги характеризуются повышением концентрации маркера дисфункции системы перекисного окисления липидов – малонового диальдегида и понижением концентрации ферментов эндогенной антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и глутатиона в гомогенате головного мозга.

Впервые проведена оценка воспалительного ответа микроглии в гиппокампе с анализом уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α), позволившая выявить роль нейровоспаления в патогенезе острого PTZ-индуцированного приступа, что значительно расширяет представления о молекулярных и клеточных механизмах воспалительной активности в ответ на судорожные приступы.

Особую научную значимость представляют новые данные о молекулярных механизмах апоптоза в патогенезе PTZ-индуцированных судорог с изучением ключевого инициатора внешнего пути апоптоза – каспазы-8, что позволило определить важный молекулярный маркер гибели нейронов гиппокампа в модели острого приступа.

Впервые проведена корреляция между каспаза-8-позитивными нейронами, NeuN-позитивными нейронами и судорожной активностью в гиппокампе после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог. Уровень NeuN-позитивных нейронов в гиппокампе был обратно пропорционален уровню каспаза-8-позитивных клеток и коррелировал с интенсивностью поведенческих реакций.

Впервые исследована нейропротекторная эффективность мирицетина в условиях PTZ-индуцированного приступа. Введение мирицетина способствует снижению уровней маркеров активности оксидативного стресса, снижению дегенеративных изменений и апоптоза нейронов гиппокампа.

- **Практическая значимость проведенных исследования**

Практическая значимость работы состоит в том, что результаты исследования позволяют определить перспективные молекулярные мишени для фармакологического воздействия и применения нейропротективных агентов, таких как мирицетин, в комплексной терапии острых эпилептических состояний. Полученные данные могут быть использованы для разработки новых подходов к защите нейронов и купированию нейродегенеративных изменений, что открывает возможности для создания клинических рекомендаций по профилактике и лечению острых эпилептических приступов. Результаты настоящего исследования обладают высокой практической значимостью и могут служить основой для разработки новых подходов к лечению и профилактике эпилептических поражений головного мозга.

- **Ценность научных работ соискателя**

В представленных работах в рамках одного исследования на основании систематизации и анализа собственных данных и данных международных исследований реальной клинической и морфологической практики даны ответы на ряд вопросов, активно обсуждаемых в мировой научной литературе, посвященных нейропротективной эффективности мирицетина в условии PTZ-индуцированного приступа при анализе морфофункциональных изменений структур головного мозга и, гиппокампа в частности. Ценность научных работ заключается в установлении гистологических и молекулярно-биологических особенностей гиппокампа в условии острого PTZ-индуцированного приступа, выявлении особенностей характера интенсивности поведенческих реакций, а также влияния мирицетина.

На основании результатов проведенного диссертационного исследования решена актуальная научная задача – в условии острого PTZ-индуцированного приступа выявлена корреляция гистологических и дегенеративных изменений нейронов гиппокампа с интенсивностью поведенческих реакций; введение мирицетина обеспечивает поддержание локального гомеостаза – баланс маркеров системы перекисного окисления липидов, снижает степень нейровоспаления и нейродегенерации в гиппокампе.

- **Соответствие пунктам паспорта научной специальности**

Диссертация на тему «Морфофункциональные особенности гиппокампа после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует шифру специальности 1.5.24. Нейробиология. Области исследования диссертационной работы соответствуют пунктам: 9, 10, 11 паспорта научной специальности 1.5.24. Нейробиология: пункту 9. Двигательные (эффекторные) системы в нормальном состоянии и их нарушение. Роль базальных ганглиев и мозжечка. Управление движением глаз. Механизмы нарушений двигательной функции нервной системы; пункту 10. Строение и функции лимбической системы: гипоталамус, гипофиз, миндалевидное ядро. Высшие когнитивные функции нервной системы (Обучение. Память. Речь. Поведение. Эмоции). Цикл сон-бодрствование и его нарушения; пункту 11. Фундаментальные механизмы развития патологических процессов в ЦНС. ЦНС и гематоэнцефалический барьер. Старение и гибель клеток нервной системы.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 1 научная статья в издании из базы данных RSCI, 2 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе цитирования (Scopus), 2 публикации в сборнике материалов научной конференции.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в журналах, включенных в базу RSCI:

1) Особенности нейрональной потери в гиппокампе при остром генерализованном припадке (экспериментальное исследование) / Демяшкин Г.А., Григорян М.С., Ветров И.В., Ветров Ф.В., Раужева В.П., Зорин И.А., Шаповалова Е.Ю.// Медицинский академический журнал. – 2023. – Т. 23, № 2. – С. 75-85. [RSCI].

2) Морфологические особенности гиппокама при моделировании эпилептического припадка / Г.А. Демяшкин, Е.Ю. Шаповалова, **М.С. Григорян**, И.А. Зорин // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. – Т. 12, № 3 – С. 13-19. [ВАК]

3) Особенность экспрессии Каспазы-3 в гиппокампе при моделировании острого эпилептического припадка / Г.А. Демяшкин, Е.Ю. Шаповалова, **М.С. Григорян**, И.А. Зорин // Морфологические ведомости. – 2023. – Т. 31, № 2. – С. 77-81. [ВАК]

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу цитирования Scopus:

1) Demyashkin G, Blinova E, **Grigoryan M**, Parshenkov M, Skovorodko P, Ius V, Lebed A, Shegay P, Kaprin A. Neuroprotective Effects of Myricetin on PTZ-Induced Seizures in Mice: Evaluation of Oxidation, Neuroinflammation and Metabolism, and Apoptosis in the Hippocampus. *Curr Issues Mol Biol.* 2024 Aug 15;46(8):8914-8944. [Scopus]

Материалы научных конференций по теме диссертационного исследования:

1) Характеристика нейронального повреждения в ПТЗ-модели эпилепсии / **М.С. Григорян**, И.А. Зорин, Е.Ю. Шаповалова, Г.А. Демяшкин // В сборнике: Окружающая среда и здоровье населения. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. Сост. В.А. Ряднова, отв. редактор А.М. Черных. Курск, 2023. С. 30-32.

2) Мирицетин как перспективное средство нейропротекции в модели PTZ-индуцированных судорог/ Паршенков М.А., Сковородко П.П., Григорян М.С.// Первая международная конференция «Инновационные лекарственные средства: от молекулы до пациента» (Москва, 19–21 ноября 2024 г.): сборник материалов конференции / гл. ред. Г.В. Раменская; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – М.: Издательство Сеченовского Университета, 2025. – С. 127-130.

Текст диссертации «Морфофункциональные особенности гиппокампа после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог» был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники

заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертационная работа Григоряна Миграна Самвеловича рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.24. Нейробиология.

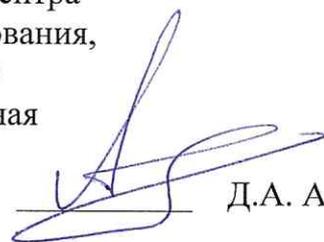
Заключение принято на заседании Научно-образовательного ресурсного центра «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (НОРЦ Молекулярная морфология) РУДН.

Присутствовало на заседании: 17 человек.

Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., 2 декабря 2025 года, протокол № 4.

Председательствующий на заседании

Директор Научно-образовательного ресурсного центра «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (НОРЦ Молекулярная морфология) РУДН имени Патриса Лумумбы, доктор медицинских наук, доцент

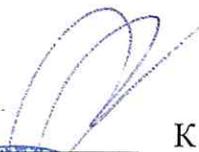


Д.А. Атякшин

Подпись директора НОРЦ Молекулярная морфология, д.м.н., доцента Д.А. Атякшина

УДОСТОВЕРЯЮ

Учёный секретарь Учёного совета РУДН



К.П. Курылев

