

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел./факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

09.04.2026 № 02-05-3252/26
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по научной работе ФГБУ «НМИЦ им.
В.А. Алмазова» Минздрава России,
академик РАН, доктор медицинских
наук, профессор

А.О. Конради

2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Григорян Миграна Самвеловича на тему «Морфофункциональные особенности гиппокампа после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.24. Нейробиология

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа посвящена выявлению морфофункциональных изменений в гиппокампе при введении мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог.

Рассматриваемая проблема является актуальной как с фундаментальной, так и с клинической точки зрения.

Эпилепсия – это одно из наиболее распространенных хронических заболеваний нервной системы, характеризуется повторяющимися судорогами, вызванными патологической, синхронной и гиперсинхронной активностью нейронов головного мозга.

Несмотря на широкую распространенность эпилепсии и многочисленные исследования этиопатогенеза, ключевые молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в его основе и других нейродегенеративных процессов, остаются мало изученными. Большинство исследований проводят на экспериментальных моделях хронической эпилепсии, в то же время данные об изменениях при острых судорогах, особенно связанные с нарушениями

гиппокампа и других лимбических структур, ограничены. В частности, остаются неясными молекулярно-биологические и нейрохимические механизмы апоптоза и воспаления в ответ на судорожную активность, что затрудняет разработку новых терапевтических подходов для предотвращения прогрессирующего нейродегенеративного процесса.

С другой стороны, перспективным направлением современной нейробиологии и нейрофармакологии является использование природных соединений с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, которые могут снижать нейрональную гибель, оксидативный стресс и воспаление в тканях мозга. В качестве перспективного субстрата можно рассмотреть мирицетин – природный флавоноид, обладающий широким спектром нейробиологической активности. Однако, отечественные работы по заявленной теме отсутствуют, а результаты иностранных авторов – противоречивы или их мало.

Комплексное исследование с использованием методов нейробиологии и нейроморфологии помогут в разработке новых терапевтических стратегий, направленных на замедление прогрессирующего нейронального повреждения и предотвращение развития резистентных форм эпилепсии.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Григорян Миграна Самвеловича на тему «Морфофункциональные особенности гиппокампа после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог» является актуальным, научно обоснованным и соответствует современным направлениям развития нейробиологии.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором 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. Показана

роль нейровоспаления (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в патогенезе острого PTZ-индуцированного приступа, что значительно расширяет представления о молекулярных и клеточных механизмах воспалительной активности в ответ на судорожные приступы. Продемонстрирована лидирующая роль апоптоза в патогенезе PTZ-индуцированных судорог на фоне активации каспаз-зависимого пути (активация каспазы-8). Выявлена корреляция между количеством каспаза-8-позитивных и NeuN-позитивных нейронов и судорожной активностью в гиппокампе после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог. Количество NeuN-позитивных нейронов в гиппокампе было обратно пропорционально численности каспаза-8-позитивных нейронов и коррелировало с характером поведенческих реакций.

Автором впервые доказано, что введение мирицетина в условиях PTZ-индуцированного приступа способствует снижению уровня маркеров активности оксидативного стресса, снижению интенсивности дегенеративных изменений и апоптоза нейронов гиппокампа, что не исключает его нейропротекторную эффективность.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Значимость данного диссертационного исследования для науки заключается в получении новых фундаментальных данных об изменениях в гиппокампе при PTZ-индуцированных судорогах, о роли формирования провоспалительного микроокружения, нарушений редокс-гомеостаза, развитии апоптоза в гиппокампе. Установлена нейропротективная эффективность мирицетина при PTZ-индуцированном судорожном синдроме, что расширяет представления о возможностях патогенетической коррекции эпилептогенеза.

Результаты исследования имеют практическую значимость, они позволяют определить перспективные молекулярные мишени для фармакологического воздействия и оптимальные условия 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 предотвращению процессов нейродегенерации при эпилептогенезе.

Результаты исследования могут быть использованы в образовательной деятельности медицинских вузов и программ последипломного обучения для углубленного изучения эпилептогенеза и применения нейропротекторов.

На основании результатов проведенного диссертационного исследования решена актуальная научная задача – охарактеризованы вклад нейровоспаления, повреждения и гибели нейронов гиппокампа в эпилептогенез и возможности его фармакологической коррекции.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Применение мирицетина в неврологической практике может рассматриваться как перспективное средство для снижения оксидативного стресса, уменьшения воспалительного ответа и предотвращения нейрональной гибели в гиппокампе. Целесообразно рассмотреть мирицетин как потенциальный компонент комплексной терапии эпилептических расстройств, направленной на защиту нейронов от повреждений, вызванных оксидативным стрессом и воспалением. Он может быть рекомендован в качестве дополнительного средства наряду с традиционными противосудорожными лекарственными препаратами для улучшения когнитивных и моторных функций у неврологических пациентов.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность неврологического отделения ГБУЗ «Ейская ЦРБ» Минздрава Краснодарского края, а также в учебный процесс НОРЦ «Молекулярная морфология» ФГАОУ ВО РУДН им. П. Лумумбы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация на тему «Морфофункциональные особенности гиппокампа после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук паспорту научной

специальности 1.5.24. Нейробиология, а именно: пункту 3 – Межклеточная передача сигналов. Синапсы. Нейромедиаторы. Нейромодуляторы. Молекулярные механизмы межклеточной коммуникации. Синаптическая пластичность; пункту 5 – Нейродегенеративные процессы. Механизмы развития нейродегенеративных заболеваний. Болезнь Альцгеймера. Болезнь Хантингтона; пункту 11 – Фундаментальные механизмы развития патологических процессов в ЦНС. ЦНС и гематоэнцефалический барьер. Старение и гибель клеток нервной системы.

Публикации по теме диссертации

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 публикация в сборнике материалов научной конференции.

Замечания по работе

Диссертация написана по классическому типу, содержит 128 страниц машинописного текста, включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Таблиц – 2, рисунков – 49. Характеристика списка литературы: всего – 152 источников, отечественных – 25, зарубежных – 127.

В главе – «Введение» автором подчеркнута актуальность и степень разработанности темы, сформулирована цель и поставлены задачи, показаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы», автор провела тщательный анализ отечественных и зарубежных научных публикаций. Он подчёркивает, что в

контексте лечения PTZ-индуцированных судорог использование природных нейропротекторов может стать важной альтернативой традиционным противозепилептическим препаратам, минимизируя побочные эффекты и улучшая клинические исходы. Более глубокое изучение роли природных соединений, таких как мирицетин, в модуляции нейрональных сетей и подавлении воспалительного ответа позволит не только расширить представления о патогенезе заболевания, но и предложить новые подходы к терапии, способные предотвратить хроническую нейродегенерацию.

Во второй главе «Материалы и методы» автором подробно представлены исчерпывающие сведения о материалах и методах научной работы, где отдельно следует подчеркнуть использование автором передовых методик нейробиологического и морфологического исследования. Дизайн исследования, подбор расчетной дозы и способа введения был обусловлен литературным анализом и проведенным пилотным исследованием. Была выбрана наиболее часто применяемая в экспериментальных исследованиях доза (45 мг/кг), необходимая для достижения порогового значения, запускающего проэпилептогенную активность и индуцирующая развитие эпилептического припадка. Выбор временных точек для исследования был обоснован временными характеристиками развития морфологических эквивалентов нейрональной потери в остром эпилептическом припадке (первые 24 часа). Все манипуляции осуществлялись в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (ЕЭС, Страсбург, 1985 г.), Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ЕЭС, Страсбург, 1986 г.; ETS №123), Правилами лабораторной практики и приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики», Приказом №755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», Приказом №742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и Хельсинской декларацией (1964).

В настоящей работе использовался комплексный подход, включающий поведенческие тесты; анализ маркеров системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (MDA, SOD, GSH); определение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови; гистохимический (окраска по Нисслю), иммуногистохимический (антитела к NeuN и антитела к Caspase 8) и статистические методы.

В третьей главе «Результаты исследования», автором выявлено:

- Мирицетин снижает у мышей выраженность нарушений сенсомоторных функций, двигательной координации, общей двигательной активности и когнитивных функций;

- Мирицетин в течение 5 дней до введения PTZ, сохраняет баланс уровней ключевых маркеров системы перекисного окисления липидов – малонового диальдегида и антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и глутатиона;

- Мирицетин (200 мг/кг, 5 дней) поддерживает относительно нормальную концентрацию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в системном кровотоке у мышей до появления PTZ-индуцированных судорог, что указывает на его противовоспалительный эффект;

- Мирицетин приводит к снижению количества незрелых нейронов гиппокампа у мышей, что подтверждается уровнем экспрессии и распределением NeuN, близким значениям контрольной группы;

- Мирицетин частично предотвращает апоптотическую гибель нейронов гиппокампа по данным оценки уровня экспрессии каспазы-8;

- Выявленные гистологические и иммунохимические изменения (NeuN и каспаза-8) в составе нейронов гиппокампа коррелировали с характером поведенческих реакций (коэффициент корреляции Спирмена $\rho = -0.74$, $p < 0.01$).

В четвёртой главе «Обсуждение полученных результатов» автор критично сравнивает полученные результаты с данными других авторов. При этом подчёркивает, эксклюзивность проведённого им исследования. Текстовая часть закрепляется схемой молекулярно-клеточного действия мирицетина при PTZ-индуцированных судорогах: механизмы антиоксидантной и

противовоспалительной активности. В конце данной главы приводится итог выполнения диссертационной работы.

Диссертация М.С. Григорян характеризуется высокой научной новизной, целостностью и логичностью изложения материала, комплексным подходом к изучению повреждения гиппокампа в условиях острых PTZ-индуцированных судорог (45 мг/кг) и превентивного введения мирицетина (200 мг/кг, перорально).

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию диссертационной работы нет.

Заключение

Диссертационное исследование Григорян Миграна Самвеловича на тему «Морфофункциональные особенности гиппокампа после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи – охарактеризованы вклад нейровоспаления, повреждения и гибели нейронов гиппокампа в эпилептогенез и возможности его фармакологической коррекции, имеющей существенное значение для нейробиологии.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Григорян Мигран Самвелович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 1.5.24. Нейробиология.

Отзыв на диссертационную работу М.С. Григорян подготовлен заведующим научно-исследовательской лабораторией эпилептологии РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Минздрава России, кандидатом медицинских наук Галиной Вячеславовной Одинцовой.

Отзыв обсужден и одобрен на совместной научной конференции научно-исследовательской лаборатории эпилептологии и научно-исследовательской лаборатории патоморфологии нервной системы Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А. Л. Поленова – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №11 от 09.04.2026 г.).

Заведующий научно-исследовательской лабораторией эпилептологии РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, кандидат медицинских наук (3.1.24. Неврология)

Г.В. Одинцова

«__» «_____» 2026 г.

Подпись к.м.н., Г.В. Одинцовой заверяю:

Учёный секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

А.О. Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России). Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, улица Аккуратова, дом 2. Тел.: +7(812)7023730; Web-сайт: <https://www.almazovcentre.ru/>; E-mail: fmrc@almazovcentre.ru