

ОТЗЫВ

на автореферат 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

Несмотря на широкую распространенность эпилепсии и многочисленные исследования патогенеза заболевания, ключевые молекулярные и нейрональные механизмы, лежащие в основе эпилептогенеза и нейродегенеративных процессов, остаются недостаточно изученными. Современные работы в основном сосредоточены на экспериментальных моделях хронической эпилепсии, таких как киндлинг-эффект, тогда как данные об изменениях в острой фазе эпилептического приступа, особенно касающиеся гиппокампа и 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.

Для решения поставленной цели были определены 6 задач. Особый практический вклад в неврологическую практику несёт расширенная задача – проанализировать сенсомоторные функции, двигательную координацию, общую двигательную активность и когнитивные способности после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог, используя тесты удаления клейкой ленты, ротарод, открытое поле и водный лабиринт Морриса, чтобы выявить характер поведенческих нарушений, связанных с эпилептиформной активностью.

Безусловным достоинством работы является использование комплекса классических и современных методов, удачно дополняющих друг друга: нейробиологических и морфологических (окраска по Нисслю, иммуногистохимические реакции для оценки дегенерации нейронов гиппокампа с использованием маркера NeuN и гибель нейронов – маркер наружного пути апоптоза – Каспаза-8). Кроме того, автор проанализировал изменения локальной редокс-системы и признаки нейровоспаления. При этом были применены различные варианты морфометрии, в том числе компьютерной, что позволило перевести результаты измерений на строгую количественную основу. Очевидно, что благодаря этому

объективность полученных данных существенно возросла. Корректная статистическая обработка результатов подтвердила их достоверность.

Новизна настоящего диссертационного исследования заключается в системном и комплексном подходе к изучению острых структурно-функциональных изменений 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 выявить характер структурных изменений в различных полях гиппокампа при острых припадках.

Теоретическая значимость данного диссертационного исследования заключается в углубленном анализе молекулярных и морфофункциональных изменений в гиппокампе при остром PTZ-индуцированном приступе, что позволяет расширить современные представления о ключевых патогенетических механизмах эпилептогенеза. Установленная нейропротективная эффективность мирицетина в условиях PTZ-индуцированного приступа расширяет представления о значении новых терапевтических мишеней, что делает эту работу значимым вкладом в развитие науки и медицины, а также в формирование стратегий персонализированного подхода к лечению эпилепсии. Практическая рекомендация: применение мирицетина в неврологической практике может рассматриваться как перспективное средство для снижения оксидативного стресса, уменьшения воспалительного ответа и предотвращения нейрональной гибели в гиппокампе.

Диссертация на тему «Морфофункциональные особенности гиппокампа после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог» соответствует паспорту научной специальности 1.5.24. Нейробиология, пунктам 3, 5 и 11.

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и задачам научной работы. Результаты исследований представлены на российских и международных научных форумах. Публикации материалов диссертационной работы соответствуют требованиям ВАК РФ. Отдельно хочется отметить высокое качество и наглядность иллюстративного материала.

Принципиальных замечаний к диссертации М.С. Григорян нет. В автореферате в полной мере изложены основные положения диссертации.

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 важное 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.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение персональных данных.

Профессор кафедры нервных и нейрохирургических болезней УО «БГМУ»,
доктор медицинских наук (3.1.14. Трансплантология и искусственные органы,
3.1.24. Неврология), профессор
Борисов Алексей Викторович



« 20 » « 04 » 2026 г.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
(УО «БГМУ»). Адрес: 220083, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83.
Тел.: +375172521201 <https://www.bsmu.by/>; E-mail: bsmu@bsmu.by

Подпись д.м.н., проф. А.В. Борисова заверяю:

Ученый секретарь
УО «БГМУ»,
доктор медицинских наук, профессор



А.П.Романова



ОТЗЫВ

на автореферат 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

Эпилепсия – это одно из наиболее распространенных хронических заболеваний нервной системы. Поиск и разработка новых лекарственных препаратов является одним из важных направлений современной неврологии и фармакологии. При одним из ключевых условия является высокая эффективность этих веществ при малых побочных действиях на организм. Мирицетин, представляют собой перспективные терапевтические средства. Для решения данной актуальной проблемы необходимо проводить доклинические исследования на лабораторных животных. Высокую эффективность продемонстрировала модель PTZ-индуцированных судорог.

С морфологической точки зрения важно проанализировать влияние на ключевые звенья патогенеза судорог – такие как каспаз-зависимый путь апоптоза, модуляция провоспалительных цитокинов и активация антиоксидантных ферментов.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа М.С. Григорян является весьма своевременной и актуальной.

Для решения поставленной цели были определены 6 задач. Автор, помимо методик нейробиологии использует современный комплекс морфологических методов исследования – морфометрический, окраска по Ниссля, иммуногистохимические реакции для оценки дегенерации нейронов гиппокампа с использованием маркера NeuN и гибель нейронов – маркер наружного пути апоптоза – Каспаза-8). Корректная статистическая обработка результатов подтвердила их достоверность.

Новизна настоящего диссертационного исследования заключается в том, что охарактеризованы вклад нейровоспаления, повреждения и гибели нейронов гиппокампа в эпилептогенез и возможности его фармакологической коррекции. Автором впервые показано, что мирицетин, введенный перед PTZ-индукцией острого приступа, нормализует в тканях головного мозга мышей линии СВА концентрации маркеров системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (MDA, SOD и GSH), а также снижает значения провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF- α) цитокинов в сыворотке крови, степень нейродегенеративных изменений и апоптоз

нейронов гиппокампа у мышей линии СВА, которые коррелируют с характером поведенческих реакций.

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. Автором разработан дизайн исследования, скомплектованы базы данных, к анализу привлечен комплекс современных методов нейробиологии для анализа влияния мирицетина на поведенческий фенотип мышей линии СВА в модели PTZ-индуцированных судорог.

Теоретическая значимость данного диссертационного исследования заключается в получении новых фундаментальных данных о морфофункциональных изменениях в гиппокампе при PTZ-индуцированных судорогах, о роли формирования провоспалительного микроокружения, нарушений редокс-гомеостаза, развитии апоптоза в гиппокампе.

Диссертация на тему «Морфофункциональные особенности гиппокампа после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог» соответствует паспорту научной специальности 1.5.24. Нейробиология, пунктам 3, 5 и 11.

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и задачам научной работы. Результаты исследований представлены на российских и международных научных форумах. Публикации материалов диссертационной работы соответствуют требованиям ВАК РФ (6 работ). Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, включает все необходимые разделы, что позволяет получить полную информацию о проведенном исследовании. Касательно оформления диссертации необходимо отметить высокое качество и наглядность иллюстративного материала – графиков, схем, диаграмм, микрофотографий.

Принципиальных замечаний к диссертации М.С. Григорян 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 важное 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.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение персональных данных.

Заведующий кафедрой гистологии,
кандидат медицинских наук
по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика
доцент
Шишкина Виктория Викторовна



«09» «апреля» 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России). Адрес: 394036, г. Воронеж, улица Студенческая, дом 10. Тел.: +7(473)259-89-90; <https://vrngmu.ru/>; E-mail: mail@vrngmu.ru

Подпись к.м.н., доц. В.В. Шишкиной заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
доктор медицинских наук



Л.А. Титова

ОТЗЫВ

на автореферат 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

Глобальная распространенность эпилепсии составляет примерно 0,5 – 1% населения. Заболеваемость имеет два основных пика – в раннем детском возрасте (из-за незрелости мозга) и у пожилых людей (часто вследствие сосудистых заболеваний). Почти 80% пациентов проживают в странах с низким и средним уровнем дохода, где доступ к лечению часто ограничен.

Несмотря на широкую распространенность эпилепсии и многочисленные исследования патогенеза заболевания, ключевые молекулярные и нейрональные механизмы, лежащие в основе эпилептогенеза и нейродегенеративных процессов, остаются недостаточно изученными. Современные работы в основном сосредоточены на экспериментальных моделях хронической эпилепсии, таких как киндлинг-эффект, тогда как данные об изменениях в острой фазе эпилептического приступа, особенно касающиеся гиппокампа и 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.

Внедрение новых профилактических препаратов в современной неврологической практики, особенно растительного является одним из приоритетным направлением современной фармацевтики и фармакологии. Одним из таких претендентов следует рассмотреть мирицетин.

Мирицетин является одним из наиболее мощных природных антиоксидантов среди флавоноидов благодаря наличию большого количества гидроксильных групп в структуре. Его антиоксидантное действие реализуется через несколько ключевых механизмов: а) прямая нейтрализация свободных радикалов (АФК и азота, супероксид-аниона и гидроксильный радикал); б) хелатирование металлов (Fe^{2+} , Cu^{2+}); в) активация собственных систем защиты (Nrf2 путь); глутатиона, супероксиддисмутазы и каталазы; г) защита митохондрий – стабилизирует мембраны, что важно при некоторых нейродегенеративных заболеваниях (Альцгеймера, Паркинсона); д) подавление перекисного окисления липидов (баланс уровня малондиальдегида).

В связи с чем, диссертационная работа М.С. Григорян весьма актуальная и своевременная.

Согласно поставленной цели и задачам (б) с использованием методик нейробиологии и протоколам проведения доклинических исследований, автором установлено, что предложенное введение мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог выявило:

- снижение тяжести судорог: уменьшается оценка по шкале Расина (интенсивность приступов) и сокращается смертность;
- улучшение когнитивных функций: за счет защиты гиппокампа (центра памяти) у животных сохраняются способности к обучению и пространственная память, которые обычно нарушаются при хронических судорогах;
- снижение нейродегенерации: мирицетин значительно уменьшает количество поврежденных и пикнотических (сморщенных) нейронов в полях CA1, CA3 и зубчатой извилине гиппокампа;
- сохранение плотности нейронов: окрашивание по Нислю и NeuN-маркировка показывают лучшую сохранность нейрональной целостности и более высокую плотность жизнеспособных клеток по сравнению с группой «PTZ без лечения»;
- ингибирование апоптоза: снижение экспрессии проапоптотических маркеров (например, каспазы-8 или каспазы-3), что свидетельствует о подавлении механизмов запрограммированной гибели нервных клеток;
- антиоксидантный эффект: снижает уровень малондиальдегида (МДА — маркер окисления липидов) и восстанавливает активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы и глутатиона;
- противовоспалительное действие: подавляет выброс провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α , ослабляя нейровоспаление, вызванное судорожной активностью;
- восстановление нейромедиаторного баланса: тенденция к нормализации уровней ГАМК и глутамата, что повышает судорожный порог и улучшает синаптическую пластичность;
- мобилизация молекулярных сигнальных путей (например, влияние на путь PI3K/Akt).

Диссертация на тему «Морфофункциональные особенности гиппокампа после введения мирицетина в модели PTZ-индуцированных судорог» соответствует паспорту научной специальности 1.5.24. Нейробиология, пунктам 3, 5 и 11.

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и задачам научной работы. Результаты исследований представлены на российских и международных научных форумах. Публикации материалов диссертационной работы соответствуют требованиям ВАК РФ. Отдельно хочется отметить высокое качество и наглядность иллюстративного материала.

Принципиальных замечаний к диссертации М.С. Григорян нет. В автореферате в полной мере изложены основные положения диссертации.

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 важное 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.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение персональных данных.

Профессор кафедры промышленной фармации
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), доктор медицинских наук
(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), доцент

Филиппова Ольга Всеволодовна

« 24 » « 04 » 2026 г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: +7 (495) 6091400; <https://www.sechenov.ru> E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru

Подпись д.м.н., доцента О.В. Филипповой заверяю: