

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Покровского Михаила Владимировича на диссертацию Даниелян Сирануш Артуровны на тему «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).

Актуальность темы диссертации

Ишемический инсульт занимает ведущее место в ряду причин смертности населения и является важной медико-социальной проблемой с гетерогенным патогенезом. Фармакологическая коррекция ишемического инсульта включает использование различных групп лекарственных препаратов, однако, церебропротекторных средств с доказанной эффективностью на фармацевтическом рынке не представлено.

Лекарственные средства растительного происхождения пользуются большой популярностью в связи с рядом преимуществ перед средствами синтетического происхождения. Это позволяет рассматривать данные соединения как перспективные и интересные объекты для исследования. Таким образом, поиск средств растительного происхождения, обладающих церебропротекторной активностью, является важной задачей фармакологии.

Патогенез ишемического инсульта включает в себя различные звенья, формируя так называемый «ишемический каскад». Гетерогенность патогенеза ишемического инсульта обуславливает необходимость комплексной терапии данной патологии, что формирует требование к церебропротекторным средствам обладать многотаргетным механизмом действия.

В связи с этим актуальным является поиск новых церебропротекторных средств и расширение ассортимента лекарственных препаратов растительного происхождения.

Диссертация Даниелян Сирануш Артуровны посвящена изучению коррекции митохондриальной дисфункции производными коричной кислоты и флавоноидов в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. Данное направление является актуальным в современной фармакологии и обуславливает перспективность проведенной работы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выносимые автором на защиту, убедительно доказаны в проведенной научной работе, что отражено в корректных и логичных выводах, а также практических рекомендациях. Представленный большой объем экспериментальных данных, их корректная статистическая обработка, описание и анализ позволяют квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как обоснованные.

Основные положения диссертационной работы были представлены на научных конференциях и симпозиумах: VI международной научно-практической конференции «Беликовские чтения», Пятигорск 2019; Международной научно-практической конференции «Взаимодействие науки и общества – путь к модернизации и инновационному развитию», г. Тюмень, 2019; XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», г. Москва, 2019; VII международной научно-практической конференции «Беликовские чтения», г. Пятигорск, 2020; Международной научно-практической конференции «Системная трансформация – основа устойчивого инновационного развития», г. Новосибирск, 2020; Международной научно-практической конференции «Проблемы и перспективы реализации междисциплинарных исследований», г. Волгоград, 2022. По результатам и материалам диссертационной работы опубликовано 17 печатных работ, в том числе 7 рецензируемых в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Результаты диссертационного исследования используются в рамках образовательного процесса на кафедре фармакологии с курсом клинической

фармакологии, кафедре органической химии ПМФИ -филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Необходимая степень достоверности полученных автором результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством животных, включенных в исследование (392 крыс-самцов линии Вистар), использованием современных и обоснованных методов исследования, а также применением современных и корректных статистических методов. Используемые статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты: данные исследованы на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка; при подчинении данных закону нормального распределения для сравнения групп средних применены параметрические методы - ANOVA с пост-обработкой Ньюмена-Кейсла; в случае неподчинения были использованы методы непараметрической статистики (критерий Краскелла-Уоллиса).

Научная новизна положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций исследования представляет безусловный научный интерес и не вызывает сомнений. В данном исследовании проведена оценка церебропротекторных свойств производных коричной кислоты и флавоноидов (степень некроза и отека головного мозга крыс, концентрация лактата и пирувата, влияние растительных веществ на когнитивные и мнестические функции животных в условиях фокальной церебральной ишемии), по результатам которой выбрано соединение-лидер. Проведено дозозависимое исследование церебропротекторной активности соединения-лидера, определена наиболее эффективная доза вещества. Дана оценка влияния соединения-лидера на активность антиоксидантных ферментов, эндотелиопротекторное, противовоспалительное действие. Выявлен потенциальный механизм действия соединения-лидера. Изучено влияние

соединения-лидера на митохондриальную функцию в условиях экспериментальной ишемии головного мозга.

Научная и практическая значимость полученных результатов

По результатам экспериментального исследования сделан вывод, что вещество растительного происхождения, относящегося к группе антоцианов (мальвидин), обладает церебропротекторным действием. Таким образом, мальвидин представляет собой перспективное соединение растительного происхождения для дальнейшего углубленного изучения и создания на его основе церебропротекторного средства для лечения и/или профилактики цереброваскулярных патологий. Полученные в ходе экспериментальной работы результаты представляют интерес для химиков-синтетиков при целенаправленном поиске веществ растительного происхождения, которые обладают способностью нивелировать нарушения, характерные для ишемических патологий различного происхождения. Проведенное Даниелян С.А. на высоком методологическом уровне исследование определяет полученные результаты в качестве значимых для науки и практики, и является серьезным вкладом в изучение проблемы фармакологической коррекции ишемического инсульта.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Даниелян Сирануш Артуровны представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки).

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертационной работы опубликовано 17 печатных работ, в том числе 7 рецензируемых в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 5 статей, индексируемых в базе данных Scopus.

Оценка содержания диссертации

Работа Даниелян С.А. написана в классическом стиле, изложена на 168 страницах, иллюстрирована 22 рисунками и 10 таблицами. Состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования и собственных результатов), обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка использованной литературы, состоящего из 253 источников. В общем заключении отражены наиболее важные теоретические и практические результаты диссертации. Материал в работе изложен лаконично, логично и последовательно.

Во введении диссертации четко отражена актуальность темы проведенного исследования, на основании которой сформированы цель и четыре задач. Задачи исследования соответствуют цели и направлены на ее реализацию.

Обзор литературы представляет собой анализ проведенных исследований по теме диссертации. Автор осветил действующее современное состояние проблемы терапии ишемического инсульта и коррекции митохондриальной дисфункции в условиях ишемического инсульта. Представлены современные данные об эпидемиологии, социально-экономических аспектах, осложнениях ишемического инсульта, описан патогенез ишемического инсульта. Описана роль митохондриальной дисфункции на фоне ишемического поражения головного мозга, роль митохондрий, как актуальной мишени для действия церебропротекторных средств. Отражено современное представление о церебропротекторных препаратах, применяемых в клинической терапии ишемического инсульта и перспективы развития данной группы. Изложены новые зарубежные и отечественные исследования флавоноидов и производных коричной кислоты, изучаемых в работе. Стоит отметить подробное описание исследуемых соединений, взятых в работу.

Вторая глава подробно и четко описывает материалы и методы научной работы, понятно проиллюстрирован дизайн исследования. Все методы и

дизайн исследования являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Третья глава посвящена фармакологическому скринингу флавоноидов и производных коричной кислоты. По результатам фармакологического скрининга было выбрано соединение-лидер - мальвидин. Изложение обладает целостностью и завершенностью.

Четвертая глава диссертационной работы посвящена изучению дозозависимой церебропротекторной активности соединения-лидера – мальвидина, включающей оценку влияния мальвидина на степень некроза головного мозга, концентрацию лактата и пирувата. Из пяти различных вариаций доз – 25 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг была выбрана наиболее активная доза для соединения – 100 мг/кг.

В пятой главе изложены результаты экспериментов, посвященных изучению потенциальных механизмов действия соединения-лидера. Проведена оценка влияния мальвидина на вазодилатирующую функцию сосудистого эндотелия и антиагрегационную активность тромбоцитов. Оценивали влияние мальвидина на концентрацию провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6). Изучали влияние мальвидина на активность эндогенных антиоксидантных ферментов, общую респирометрическую функцию митохондрий (АТФ-генерирующая способность, максимальный уровень дыхания респирометрическая емкость), митохондриальный мембранный потенциал, латентное время открытия митохондриальной поры на фоне ишемии головного мозга, а также концентрацию кальция в гомогенате головного мозга. Также было исследование влияния соединения-лидера на активность четырех ферментных комплекса дыхательной цепи митохондрий.

Закключение логично отражает основные результаты проведенных исследований и соответствует поставленным задачам, а также обозначает перспективные направления дальнейших исследований.

Выводы сформулированы четко, логично, вытекают из основных научных положений, защищаемых авторов, соответствуют цели и задачам исследования.

Диссертация написана хорошим литературным языком, содержит достаточное количество таблиц и рисунков. Главы хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие информации. Отмечается завершенность исследования, достижение цели и решение задач в полном объеме на достаточно высоком научно-методическом уровне. Обращает на себя внимание комплексный подход к проведению исследования.

Принципиальных критических замечаний к работе нет.

В плане научной дискуссии хотелось бы задать автору следующий вопрос: почему в качестве препарата сравнения в экспериментальной работе был использован Ацетилцистеин?

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен по общепринятой форме, полностью отражает основные положения работы, соответствует содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации, оформлен в соответствии с требованиями «Положения о порядке присуждения ученой степени» ВАК Министерства науки и высшего образования.

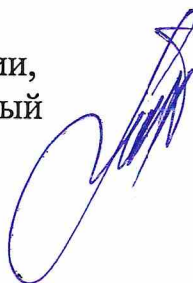
Заключение

Диссертационная работа Даниелян Сирануш Артуровны на тему «Коррекция митохондриальной дисфункции производными коричной кислоты и флавоноидами в условиях экспериментальной ишемии головного мозга» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – поиск новых перспективных церебропротекторных средств для терапии и/или профилактики ишемического инсульта, что имеет существенное значение для фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне и научно-практической значимости диссертационная работа Даниелян Сирануш Артуровны на тему «Коррекция митохондриальной дисфункции производными коричной кислоты и флавоноидами в условиях экспериментальной ишемии головного мозга» полностью соответствует критериям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор Даниелян Сирануш Артуровна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки).

Оппонент

Доктор медицинских наук (14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология),
заведующий кафедрой
фармакологии и клинической фармакологии,
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет», профессор



Покровский М.В.

« 15 » 04 2025 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Адрес организации: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85
Тел. (4722) 30-12-11
E-mail: Pokrovskii@bsuedu.ru
Официальный сайт: <https://bsuedu.ru/bsu/info/rekvizit/>

Листингу подписи удостоверяю	Покровского М.В.
Сторонний орган	Шей Валерий Иванович
Подпись	15 04 25
Подпись	20 25



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

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Покровском Михаиле Владимировиче по диссертации Даниелян Сирануш Артуровны на тему: «Коррекция митохондриальной дисфункции производными коричичной кислоты и флавоноидами в условиях экспериментальной ишемии головного мозга» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки)

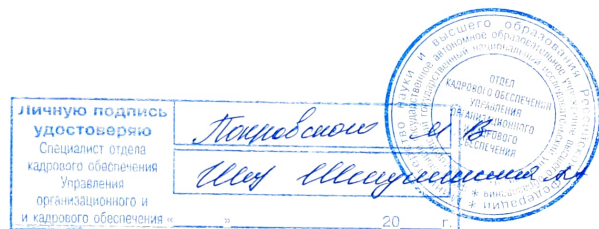
Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Покровский Михаил Владимирович	1960, Российская Федерация	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»	д.м.н., профессор, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология	1. Shcheblykin D.V., Bolgov A.A., Pokrovskii M.V., Stepenko J.V., Tsuverkalova J.M., Shcheblykina O.V., Golubinskaya P.A., Korokina L.V. Endothelial dysfunction: developmental mechanisms and therapeutic strategies // Research Results in Pharmacology. 2022. Vol.8. No.4. P. 115-139. 2. Soldatov V.O., Kubekina M.V., Skorkina M. Yu., Belykh A.E., Egorova T.V., Korokin M.V., Pokrovskiy M.V., Deykin A.V., Angelova P.R. Correction: Current advances in gene therapy of mitochondrial diseases // Journal of Translational Medicine. 2023. Vol.21. No.1. 3. Степенко Ю.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Покровский М.В., Зеленцова А.С., Кузубова Е.В., Пересыпкина А.А., Патраханов Е.А., Юрова Т.Ю., Попов А.А. Оценка нейропротекторной активности пептидного миметика гетерорецептора EPOR/CD131 при моделировании нейродегенеративных процессов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2024. Т. 87. №4. С.9-14. 4. Шмигирова В.С., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Покровский М.В., Скоркина М.Ю., Солин А.В., Радченко А.И., Жунусов Н.С., Щеблыкина О.В., Пересыпкина А.А. Изучение

				нейропротекторного действия композиции на основе тетрапептида НАЕЕ, цинка и человеческого сывороточного альбумина при моделировании тау-протеинопатии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2024. Т.87. №5. С.3-8.
--	--	--	--	---

Согласен на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

Оппонент

д.м.н. (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессор
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, директор НИИ Фармакологии живых систем



 Покровский Михаил Владимирович

Организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес организации: 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Тел. (4722) 30-12-11

E-mail: pokrovskii@bsuedu.ru

Официальный сайт: <https://bsuedu.ru/bsu/>