

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.318.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
В.И. ВЕРНАДСКОГО» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 22 марта 2023 г. № 105

О присуждении Киреевой Елене Альфредовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Исследование механизмов действия глюконатов 3d-металлов на модели индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) принята к защите 16.01.2023 г., протокол № 100, диссертационным советом 24.2.318.01, созданным на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4), действующим на основании приказов Министерства образования и науки Российской Федерации № 1141/нк от 23.09.2015 г., приказа № 535/нк от 16.05.2018 г., приказа № 851 от 24.09.2019 г., приказа № 1818 от 20.12.2022 г. совет признан соответствующим Положению о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук.

Соискатель, Киреева Елена Альфредовна, 15 мая 1979 года рождения, в 2002 году окончила Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России по специальности «Лечебное дело». С 2002 года по 2004 год проходила обучение в интернатуре по специальности «Терапия» на базе кардиологического

отделения Республиканской клинической больницы имени Г.Г. Куватова. С 2004 года по 2006 год обучалась в клинической ординатуре на кафедре терапии и ВОП ИПО Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России. С 2007 года работает врачом-терапевтом в ГКУЗ Республиканской клинической больницы № 2. С 2018 года по совместительству работает в должности ассистента кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России. С 2022 года является соискателем кафедры общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (приказ о прикреплении № НК/09 от 25.02.2022 г.).

Диссертация выполнена на кафедре общей и клинической патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского" Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и на кафедре факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Князева Ольга Александровна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры биохимии и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный консультант:

Фомочкина Ирина Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

1. **Котиева Инга Мовлиевна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. **Цейликман Вадим Эдуардович**, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией перспективных исследований молекулярных механизмов стресса высшей медико-биологической школы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань), в своем положительном отзыве, подписанном заведующим кафедрой общей патологии, доктором медицинским наук, профессором Бойчук Сергеем Васильевичем, указала, что диссертационная работа Киреевой Елены Альфредовны «Исследование механизмов действия глюконатов 3d-металлов на модели

индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от от 26.09.2022 г. № 1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Киреева Елена Альфредовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Соискатель имеет 17 опубликованных научных работ по теме диссертации, из них 4 статьи – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Наиболее значимые научные работы:

1. Анализ взаимосвязей между показателями развития миеломы и нейроиммуноэндокринной системы у мышей после проведения аэрофитотерапии / О.А. Князева, А.И. Уразаева, Е.А. Киреева // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27698>; DOI:10.17513/spno.27698.

2. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в терминальной стадии рака молочной железы / О.А. Князева, Е.А. Киреева, Л.М. Газдалиева, Л.М. Саптарова // Проблемы медицинской микологии. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 78–79.

3. Влияние глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарные показатели эндогенной интоксикации / О.А. Князева, Е.А. Киреева, И.Г. Конкина, С.И. Уразаева, Л.М. Газдалиева, Ю.И. Муринов // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 3. – С. 427–433; DOI: 10.17816/KMJ2022-427.

4. Влияние глюконатов марганца, меди и цинка на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови мышей BALB/c с индуцированной миеломой Sp 2/0 Ag 14 / О.А. Князева, Е.А. Киреева, Л.Р. Мусина, Л.М. Газдалиева,

И.Г. Конкина // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31952>; DOI: 10.17513/spno.31952.

5. Профиль гидролиза С3 компонента комплемента – биохимический маркер онкопатологии / О.А. Князева, Е.А. Киреева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 4. – С. 96–100.

6. Эндогенная интоксикация у онкологических больных / Г.А. Мухаметшина, Е.А. Киреева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2018. – № 3. – С. 11–18.

7. Комплемент для оценки эффективности терапии при онкопатологии / О.А. Князева, Е.А. Киреева // Природные ресурсы Земли и охрана окружающей среды. – 2021. – Т.2, № 1. – С. 23–27; <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2713-203X-2021-2-1-23-27>.

На автореферат поступили отзывы от:

1. Гуляевой Инны Леонидовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет. Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

2. Ждановой Екатерины Васильевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

3. Корчина Владимира Ивановича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югра

«Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

4. Хуснутдиновой Эльзы Камилевны, доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента РАО, директора Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

5. Сапожниковой Татьяны Алексеевны, кандидата биологических наук Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИЦ РАН). Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что сотрудники указанных организаций являются признанными специалистами в данной отрасли медицины, что подтверждается наличием соответствующих научных публикаций, размещенных на сайте: <http://cfuv.ru/>

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработаны** методические подходы для оценки эндогенной интоксикации, вызванной введением цитостатического препарата циклофосфида, эффективности противоопухолевого действия исследуемых соединений 3d-металлов с глюконовой кислотой по показателям гидролиза C3 компонента комплемента и силы взаимодействия C1q-субкомпонента комплемента с иммуноглобулинами G; **доказано**, что под действием перорального введения глюконатов марганца, меди и цинка происходит активация метаболической активности нейтрофилов с увеличением образования активных форм кислорода, что сопровождается пропорциональным снижением прогрессирования индуцированной миеломы; **предложена** оригинальная научная гипотеза о механизме противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов, обусловленном

сочетанием иммуномодулирующих свойств и цитотоксического воздействия за счет образования активных форм кислорода и индукции апоптоза опухолевых клеток, наибольшая противоопухолевая и иммуномодулирующая активность была выявлена при действии глюконата марганца за счет стабилизирующего воздействия на нейроиммунную ось.

Теоретическая и практическая значимость исследования обоснованы тем, что получены новые данные, характеризующие механизмы действия глюконатов марганца, меди и цинка на индуцированную миелому Sp2/0 Ag14 у линейных мышей BALB/c; показана возможность ингибирования индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c с помощью перорального введения глюконатов марганца, меди и цинка; обнаружена связь между повышением метаболической активности нейтрофилов и снижением показателей прогрессирования миеломы, что может быть одним из механизмов ингибирующего действия глюконатов 3d-металлов на индуцированную миелому Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c. Установлено корректирующее влияние глюконата марганца на поведенческие реакции мышей BALB/c с индуцированной миеломой Sp2/0 Ag14 на фоне экспериментального стрессового расстройства.

Полученные в результате проведенного исследования данные могут быть использованы для продолжения исследований эффектов соединений 3d-металлов, а также в терапии неопластических процессов.

Результаты работы внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что: **теория** построена на известных фактах и согласуется с опубликованными данными; **идея** исследования базируется на анализе и обобщении данных современной научной

литературы; полученные результаты сопоставимы с данными других авторов, работавших в рамках сходной проблематики; **использованы** адекватные методы исследования и статистической обработки полученных результатов.

Личный вклад соискателя Киреевой Елены Альфредовны состоит в самостоятельном выполнении основных и подготовительных этапов научного исследования. Диссертантом проведены информационный поиск и анализ источников литературы, лабораторные исследования, оформление первичной документации, статистическая обработка результатов, формулировка основных положений и выводов, подготовка научных публикаций и представление результатов работы на научно-практических конференциях. Разработка научных идей, планирование исследования, формулировка цели и задач, анализ и представление основных результатов в научных публикациях проводились совместно с научным руководителем. Результаты, приведенные в диссертации, получены лично автором или при его непосредственном участии.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: 1 - для оценки противоопухолевого действия глюконатов металлов следовало бы лучше использовать не показатели неспецифической гуморальной защиты – комплемента, а показатели клеточного, специфического иммунитета; 2 – на основании стимуляции глюконатами металлов фагоцитирующей активности нейтрофилов Вы делаете вывод о механизме их противоопухолевого действия путем инициации апоптоза, хотя для этого лучше было бы определить показатели апоптоза, например, такие как p53, bcl2, CD95.

Соискатель Киреева Е.А. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию:

1. Показатели комплемента были использованы нами только в качестве оценочных критериев эффективности противоопухолевого действия глюконатов металлов, т.к. еще ранее нашей исследовательской группой были выявлены изменения уровня гидролизной формы С3 в сыворотках крови больных с онкопатологией под действием полихимиотерапии, которые коррелировали с

положительной динамикой лечения. То же самое касается константы диссоциации комплекса C1q-IgG, которая возрастает при неопластических процессах. Полученные нами результаты показали наличие эффективного влияния композиции глюконатов 3d-металлов на профиль спонтанного гидролиза C3 компонента комплемента и взаимодействие субкомпонента C1q с IgG в сыворотке крови мышей с индуцированной миеломой Sp2/0 Ag14. На основании этого мы предположили противоопухолевое действие глюконатов 3d-металлов, связанное с их иммунокорригирующими свойствами, что и обусловило дальнейшие исследования.

2. Предположение о механизме противоопухолевого действия глюконатов металлов сделано на основании полученных нами результатов: увеличению показателей метаболической активности нейтрофилов после введения глюконатов 3d-металлов, сопровождающемуся повышенной продукцией активных форм кислорода, выявленным корреляционным связям между ними и показателями прогрессирования индуцированной миеломы, которые снижались после их применения, а также при сопоставлении этих результатов с данными литературы. Определять показатели апоптоза для этого не потребовалось.

На заседании 22 марта 2023 года диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационная работа Киреевой Елены Альфредовны на тему «Исследование механизмов действия глюконатов 3d-металлов на модели индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 26.09.2022 г. № 1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и принял решение присудить Киреевой Елене Альфредовне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (3.3.3. Патологическая физиология), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

«за» – 15 человек, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0

Заключение диссертационного совета подготовили :

д.мед.н., доцент

Агеева Елизавета Сергеевна

д.мед.н., доцент

Михайличенко Вячеслав Юрьевич

д.мед.н., профессор

Фоминых Татьяна Аркадьевна

Председатель

диссертационного совета 24.2.318.01

доктор медицинских наук, профессор

Кубышкин

Анатолий Владимирович

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.2.318.01

доктор медицинских наук, доцент

Зяблицкая

Евгения Юрьевна

« 23 » марта 2023 г.