

**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 ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 7 июня 2023 года № 108

О присуждении Додоховой Маргарите Авдеевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Патогенетические механизмы влияния гибридных оловоорганических соединений на рост и развитие злокачественных новообразований» по научным специальностям 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) и 1.5.4. Биохимия принята к защите 03.03.2023г., протокол № 103, 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 приказа 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 ученой степени доктора наук.

Соискатель Додохова Маргарита Авдеевна, 25 мая 1980 года рождения, в

2003 году окончила с отличием Ростовский государственный медицинский университет по специальности «Лечебное дело», в 2012 году – с отличием государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Фармация».

В 2006 году соискатель окончила очную аспирантуру при кафедре общей и клинической биохимии №2 государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Влияние хлорида триметилолова на функционально-метаболическое состояние печени, почек животных и оценка корригирующего действия порфирина Z с антиоксидантными группами» защитила в 2006 году по специальности 03.00.04 – Биохимия в диссертационном совете, созданном на базе государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет».

В 2016 году присвоено ученое звание доцента по специальности «Биохимия». В настоящее время М.А. Додохова работает в должности заведующей центральной научно-исследовательской лаборатории и доцента кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

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

Доктор медицинских наук, доцент **Сафроненко Андрей Владимирович**, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

**Глушаков Руслан Иванович** – доктор медицинских наук, подполковник медицинской службы, начальник научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;

**Сипров Александр Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;

**Вавилин Валентин Андреевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» 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 Бойчуком Сергеем Васильевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой общей патологии, и Мустафиным Ильшатом Ганиевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации указала, что диссертационная работа Додоховой Маргариты Авдеевны «Патогенетические механизмы влияния гибридных оловоорганических соединений на рост и развитие злокачественных новообразований», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по научным специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия, является научной квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи - разработки инновационных агентов на основе олова - гибридных оловоорганических соединений в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства с исследованием токсичности, противоопухолевой и антиметастатической активности, а также механизмов реализации их действия на двух моделях перевиваемых опухолей мышей, и полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений

Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.3.3. - Патологическая физиология; 1.5.4. – Биохимия.

Соискатель имеет 80 опубликованных работ, в том числе по теме диссертационной работы - 35 печатных работ, из них 20 в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и 9 в научных изданиях, включенных в Перечень рецензируемых или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus, Web of Science, приравненных к ним, получено 2 патента на изобретение.

Наиболее значимые научные работы:

1. Сравнительный анализ фармакологической активности бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат)диметилолова при различных режимах введения на модели опухолевого роста мышей меланомы В16 / М.А. Додохова, И.М. Котиева, А.В. Сафроненко, М.С. Алхусейн-Кулягинова, Н.В. Сухорукова, В.М. Котиева, И.М. Котиева, С.И. Старостин, Д.Б. Шпаковский, Е.А. Никитин, Е.Р. Милаева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 173, № 5. – С. 588-591.

2. Evaluation of the pharmacological activity of hybrid organotin compounds in a b16 melanoma model in the classical and metronomic administration modes / М.А. Dodokhova, A.V. Safronenko, I.M. Kotieva, M.S. Alkhuseyn-Kulyaginova, D.B. Shpakovsky, E.R. Milaeva // Research Results in Pharmacology. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 85-94.

3. Исследование острой пероральной токсичности оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола / М.А. Додохова, А.В. Сафроненко, И.М. Котиева, Е.Ф. Комарова, В.Г. Трепель, М.С. Алхусейн-

Кулягинова, Д.Б. Шпаковский, Е.Р. Милаева // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 73-77.

4. Гибридные оловоорганические соединения - модуляторы апоптотических процессов в печени при однократном и многократном введении крысам линии Wistar / М.А. Додохова, И.М. Котиева, А.В. Сафроненко, В.Г. Трепель, М.С. Алхусейн-Кулягинова, Д.Б. Шпаковский, Е.Р. Милаева // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 18-23.

5. Impact of organotin compounds on the growth of epidermoid Lewis carcinoma / М.А. Dodokhova, A.V. Safronenko, I.M. Kotieva, M.S. Alkhuseyn-Kulyaginova, D.B. Shpakovsky, E.R. Milaeva // Research Results in Pharmacology. – 2021. – Vol. 7, № 4. – P. 81-88.

6. Оценка кардиотоксических побочных явлений при введении оловоорганических соединений на доклиническом этапе исследования / М.А. Додохова, И.М. Котиева, А.В. Сафроненко, М.С. Алхусейн-Кулягинова, Е.Р. Милаева, Д.Б. Шпаковский, Ю.М. Макаренко, А.Ю. Терехов, Е.О. Сергеева // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 11-18.

7. Влияние гибридных оловоорганических соединений в максимально эффективной дозе на рост и активность метастазирования меланомы В16 у мышей линии С57ВL/6 / М.А. Додохова, И.М. Котиева, А.В. Сафроненко, М.С. Алхусейн-Кулягинова, Е.Р. Милаева, Д.Б. Шпаковский, А.Ю. Терехов, Е.О. Сергеева // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 12-17.

8. Вторичная митохондриальная дисфункция как механизм противоопухолевого и антиметастатического действия гибридных оловоорганических соединений / М.А. Додохова, А.В. Сафроненко, И.М. Котиева, Е.Р. Милаева, Д.Б. Шпаковский, В.Г. Трепель, М.С. Алхусейн-

Кулягинова, В.М. Котиева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24, № 11. – С. 28-33.

9. Оценка фармакотерапевтического потенциала оловоорганических соединений *in vivo* / М.А. Додохова, А.В. Сафроненко, И.М. Котиева, Н.В. Сухорукова, Е.В. Ганцгорн, М.С. Алхусейн-Кулягинова, Е.Ф. Комарова, Д.Б. Шпаковский, Е.Р. Милаева // Биофармацевтический журнал. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 30-34.

10. Macroheterocyclic compounds - a key building block in new functional materials and molecular devices / Koifman O.I., Ageeva T.A., Beletskaya I.P., Averin A.D., Yakushev A.A., Tomilova L.G., Dubinina T.V., Tsivadze A.Yu., Gorbunova Yu.G., Martynov A.G., Konarev D.V., Khasanov S.S., Lyubovskaya R.N., Lomova T.N., Korolev V.V., Zenkevich E.I., Blaudeck T., von Borczyskowski Ch., Zahn D.R.T., Mironov A.F. et al. // Macroheterocycles. –2020. – Vol. 13, № 4. – P. 311-467.

Методические рекомендации и авторские свидетельства:

1. Патент № 2762730 С1, Российская Федерация, МПК Средство для ингибирования метастазирования в легких: заявл. № 2021108737 от 30.03.2021, опубл. 22.12.2021 / Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Алхусейн-Кулягинова М.С.; заявитель Милаева Е.Р., Додохова М.А.

2. Патент № 2765955 С1, Российская Федерация, МПК Средство для ингибирования метастазирования в легких: заявл. №2021108740 от 30.03.2021, опубл. 07.02.2022 / Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Алхусейн-Кулягинова М.С.; заявитель Милаева Е.Р., Додохова М.А.

На автореферат поступили отзывы от:

1. Винникова Дениса Владимировича, доктора медицинских наук, профессора кафедры биохимии имени Т.Т.Березова, заведующего научно-исследовательской лабораторией профессиональных рисков для здоровья

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов». Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

2. Киселевского Михаила Валентиновича, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки России, заведующего лабораторией клеточного иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

3. Василенко Юрия Киприановича, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры микробиологии и иммунологии с курсом биологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

4. Абисаловой Ирины Леонидовны, кандидата фармацевтических наук, доцента, заведующего кафедрой патологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

5. Джиева Инала Германовича, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки, заведующего кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения



Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

6. Кукушкина Михаила Львовича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

7. Брилля Григория Ефимовича, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры патологической физиологии имени академика А. А. Богомольца федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

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

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана научная концепция различного патогенетического механизма действия эффективной и токсической доз гибридных оловоорганических соединений; предложена возможность значительного снижения токсичности оловоорганических соединений путем наращивания в молекуле протекторных антиоксидантных органических групп 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил; доказаны наличие статистически значимого противоопухолевого и антиметастатического эффектов у соединений бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифенилолова (Me-5) на моделях перевиваемых опухолей мышей меланомы B16 и эпидермоидной карциномы

Lewis, косвенный синергический эффект при комбинированном введении Me-3 и Me-5 и цисплатина на обеих моделях опухолевого роста, а также перспективность дальнейшего изучения инновационных агентов, обладающих противоопухолевым и антиметастатическим эффектом, в ряду новых гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола; введено и обосновано применение нового методического подхода – «упрощенного» универсального алгоритма скринингового исследования активности соединений с предполагаемым противоопухолевым действием.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что описана новая патогенетическая схема активации различных механизмов реализации противоопухолевой и антиметастатической активности Me-3 и Me-5 в эффективной и токсической дозах, что расширяет представления о химиотерапевтическом лечении злокачественных новообразований в эксперименте, применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных патофизиологических, фармакологических, биохимических, морфологических и статистических методов исследования, изложены доказательства изменения общей и специфической токсичности в зависимости от вида и количества лигандных группировок у атома олова в молекуле, раскрыты доказательства инверсивных изменений показателей фармакологической эффективности в зависимости от уровня введенной дозы.

Полученные соискателем результаты имеют большое значение для практики, что подтверждается разработанными и внедренными новыми методологическими подходами к доклиническому исследованию соединений с предполагаемым противоопухолевым действием; определением пределов применения морфологического и биохимического методов для определения морфофункциональных нарушений паренхиматозных органов в динамике развития токсического повреждения; созданием предложений по совершенствованию процесса конструирования новых противоопухолевых средств путем введения фрагмента 2,6 – дитретбутилфенола; представленными

критериями отбора металлоорганических соединений в качестве кандидатов в противоопухолевые средства.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании на достаточном количестве фактического материала, теория построена на тщательно выполненном патогенетическом эксперименте и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации, использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, общей и клинической биохимии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Результаты проведенного исследования будут использованы в учебной и научной деятельности кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова при разработке новых отечественных противоопухолевых и антиметастатических лекарственных средств на основе металлов при направленном органическом синтезе.

Личный вклад соискателя Додоховой Маргариты Авдеевны состоит в самостоятельном выполнении основных и подготовительных этапов научного исследования. Соискателем оформлен пакет первичной документации, проведена оценка лабораторных и инструментальных показателей, на их основе создана электронная база данных для дальнейшей математической обработки, проведено исследование морфологических изменений. Автором самостоятельно выполнена экспериментальная часть исследования, научный анализ полученных результатов, их математическая обработка, написаны главы, сформулированы основные положения, выводы и рекомендации, оформлена диссертационная работа, подготовлены к публикации статьи по теме диссертации.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: некоторая перегруженность главы 6 «Изучение некоторых патогенетических механизмов противоопухолевого и антиметастатического действия лидерных гибридных оловоорганических соединений» большим количеством таблиц, которые можно было бы заменить описательной частью

В качестве дискуссии были заданы следующие вопросы: с чем связан выбор сроков наблюдения за животными (7 и 14 суток) при оценке общетоксического действия и специфической токсичности при введении соединений Me-3, Me-5 и АК-26 крысам линии Wistar? почему из вариантов цитостатиков, рекомендованных в Руководствах по доклиническому изучению лекарственных препаратов, выбран именно цисплатин? возможна ли экстраполяция полученных Вами результатов и практических рекомендаций при доклинических исследованиях элементоорганических субстанций на основе атомов других металлов? возможно ли создание *in vitro* трехмерной модели опухоли из линии клеток и замена данной моделью экспериментальных исследований с перевиваемой опухолью?

Соискатель Додохова М.А. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела следующие пояснения.

Сроки наблюдения за животными (7 суток) выбраны с одной стороны, исходя из развития максимальных признаков интоксикации и снижением массы тела животных на 7 сутки, а также с другой стороны (14 суток) инструктивными документами согласно методикам «фиксированной дозы» по протоколу OECD 420 и «вверх и вниз» по протоколу OECD 425.

Из всех цитостатиков, рекомендованных в Руководствах по доклиническому изучению лекарственных препаратов, выбран именно цисплатин в связи с широким применением его в монотерапии или в составе комбинированной химиотерапии при лечении большого количества солидных опухолей, его всесторонней изученностью и химической структурой, в которую входит атом металла (платины).

На заседании 07 июня 2023 года диссертационный совет принял решение, что диссертационная работа Додоховой Маргариты Авдеевны на тему «Патогенетические механизмы влияния гибридных оловоорганических соединений на рост и развитие злокачественных новообразований» содержит теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области патологической физиологии и биохимии, а именно доклиническое изучение нового класса гибридных оловоорганических соединений в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к докторским диссертациям, и принял решение присудить Додоховой Маргарите Авдеевне ученую степень доктора медицинских наук по научным специальностям 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) и 1.5.4. Биохимия.

Для проведения защиты диссертации Додоховой М.А., тема которой охватывает две специальности, только по одной из которых диссертационному совету представлено право проведения защиты диссертации, в состав диссертационного совета на одно заседание были введены четыре дополнительных члена совета с правом голоса, по специальности 1.5.4. Биохимия, являющимися членами Диссертационного совета 24.2.318.08, созданным на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, действующим на основании приказа Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, приказ № 665/нк от 30.10.2020 г.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 10 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (6 докторов наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология и 4 доктора наук по специальности 1.5.4. Биохимия), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, и 4 дополнительно введенных членов совета на разовую защиту с правом голоса, проголосовали:

«за» – 20 человек, «против» – 1, «недействительных бюллетеней» – 0.

Заключение диссертационного совета подготовили:

д.м.н., доцент

Фомочкина Ирина Ивановна

д.м.н., доцент

Михайличенко Вячеслав Юрьевич

д.м.н., доцент

Агеева Елизавета Сергеевна

д.б.н., профессор

Ефетов Константин Александрович

д.б.н., профессор

Кацев Андрей Моисеевич

д.б.н., профессор

Руднева Ирина Ивановна

Председатель

диссертационного совета Д 24.2.318.01

доктор медицинских наук, профессор



Кубышкин

Анатолий Владимирович

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 24.2.318.01

доктор медицинских наук, доцент

Зяблицкая

Евгения Юрьевна

« 07 » июня 2023 г.