

**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 17 сентября 2024 года № 118

О присуждении Алхусейн-Кулягиновой Маргарите Стефановне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Патогенетические особенности влияния гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения на рост и развитие меланомы В16 (экспериментальное исследование)» по научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) принята к защите 10.07.2024 г., протокол № 115, 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., (частичные изменения - приказ №535/нк от 16.05.2018 г., приказ №851 от 24.09.2019 г., приказ №1818 от 20.12.2022 г., приказ № 574/нк от 11.06.2024 г.) совет признан соответствующим Положению о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,

на соискание учёной степени доктора наук.

Соискатель Алхусейн-Кулягинова Маргарита Стефановна, 30 апреля 1996 года рождения, в 2019 году с отличием закончила фармацевтический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2022 году — ординатуру по специальности «Управление и экономика фармации» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2022 года по настоящее время работает в должности ассистента кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре патологической физиологии и базе центральной научно-исследовательской лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Котиева Инга Мовлиевна**, и.о. проректора по научной работе, заведующая кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного 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, заведующий кафедрой 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.

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 указала, что диссертационная работа Алхусейн-Кулягиновой Маргариты Стефановны «Патогенетические особенности влияния гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения на рост и развитие меланомы B16 (экспериментальное исследование)» содержит решение научно-практической задачи - разработки инновационных агентов на основе олова – гибридных оловоорганических соединений в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства в метрономном и комбинированном режимах.

По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертационная работа Алхусейн-Кулягиновой

Маргариты Стефановны «Патогенетические особенности влияния гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения на рост и развитие меланомы В16 (экспериментальное исследование)» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование и полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановления Правительства от 25 января 2024 г. № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3. - Патологическая физиология.

Соискатель имеет 86 опубликованных работ, в том числе по теме диссертационной работы – 16 печатных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и 3 – в научных изданиях, включенных в перечень рецензируемых или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus, Web of Science. Получено 3 патента на изобретение Российской Федерации.

Наиболее значимые научные работы:

1. Сравнительный анализ фармакологической активности бис(3,5-дигрет-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, А.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. 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.

4. 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.

#### Патенты на изобретения:

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.

3. Патент на изобретение № 2792561 С1, Российская Федерация, МПК Способ комбинированной терапии меланомы В16 в метронном режиме в эксперименте / Е.М. Котиев, Е.Р. Милаева, Д.Б. Шпаковский, М.А. Додохова, И.М. Котиева, А.В. Сафроненко, С.В. Шлык, Н.В. Дроботя, М.С. Алхусейн-Кулягинова, В.М. Котиева.; заявитель Додохова М.А.

На автореферат поступили отзывы от:

1. Покровского Вадима Сергеевича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией биохимических основ фармакологии и опухолевых моделей (лабораторией комбинированной терапии опухолей) НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ. Отзыв положительный. Замечаний по оформлению автореферата нет.

2. Бакуровой Елены Михайловны, доктора медицинских наук, доцента, доцента кафедры биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

3. Джигоева 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.

4. Борукаевой Ирины Хасанбиевны, доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Министерства науки и образования Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний по автореферату нет.

5. Цатурян Людмилы Дмитриевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. К оформлению и содержанию автореферата замечаний 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 на доклиническом этапе получены новые данные о применении лидерных гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, в метрономном режиме; продемонстрирована целесообразность комбинированного введения цисплатина и лидерных гибридных оловоорганических соединений при химиотерапевтическом лечении меланомы B16; установлено оптимальное соотношение компонентов комбинированного применения в зависимости от класса токсичности элементоорганического соединения. Установлено снижение интенсивности неоангиогенеза при введении лидерных гибридных оловоорганических соединений при химиотерапевтическом лечении меланомы B16 в метрономном режиме; представлена патогенетическая схема реализации противоопухолевой и антиметастатической активности лидерных гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения, которая показывает, что основными механизмами действия является подавление патологического опухолевого неоангиогенеза и изменение прооксидантного и антиоксидантного статуса опухолевой клетки.

Теоретическая значимость исследования выражается тем, что выявлены принципиально новые сведения о метрономном воздействии моно- и комбинированного с цисплатином введения лидерных гибридных

оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, на восприимчивые клетки меланомы B16, ингибирование роста кровеносных сосудов опухоли, а также установлении патогенетических особенностей механизма действия низкодозированного и длительного введения тестируемых соединений на экспериментальной модели меланомы B16 мышей.

Значения полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены новые методологические подходы к доклиническому исследованию соединений с предполагаемым противоопухолевым действием: «Поисковое иммуногистохимическое исследование» и методика прогнозирования максимально эффективных доз для комбинированной терапии цисплатина и соединений с предполагаемым противоопухолевым действием разных фармакологических групп.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что исследования проведены 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, патологической анатомии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, общей и клинической биохимии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Личный вклад соискателя Алхусейн-Кулягиновой Маргариты Стефановны 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, выполнены 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 критических замечаний высказано не было.

Соискатель Алхусейн-Кулягинова Маргарита Стефановна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 17 сентября 2024 года диссертационный совет принял решение, что диссертационная работа Алхусейн-Кулягиновой Маргариты Стефановны на тему «Патогенетические особенности влияния гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения на рост и развитие меланомы В16 (экспериментальное исследование)» является экспериментальным исследованием, результаты которого можно квалифицировать как научное достижение в области патологической физиологии, а именно доклиническое изучение нового класса гибридных оловоорганических соединений в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства в метрономном режиме введения 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 постановления Правительства от 25 января 2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и принял решение присудить Алхусейн-Кулягиновой Маргарите Стефановне ученую степень кандидата медицинских наук по научной специальности 3.3.3. Патологическая

физиология (медицинские науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человека, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (3.3.3. Патологическая физиология), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

«за» – 16 человек, «против» – 1, «недействительных бюллетеней» – 0

Заключение диссертационного совета подготовили :

д.м.н., профессор

Харченко Владимир Захарович

д.м.н., доцент

Михайличенко Вячеслав Юрьевич

д.м.н., доцент

Голубинская Елена Петровна

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, профессор

Зяблицкая  
Евгения Юрьевна

18.09.2024 г.