

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.006
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 06.11.2024 г., протокол № 39

О присуждении Хиляль Абдулле, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий» по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия в виде рукописи принята к защите 25 сентября 2024 г., протокол № 38, диссертационным советом ПДС 0300.006 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; приказ от 08 июля 2019 года № 452).

Соискатель Хиляль Абдулла, 1990 года рождения, в 2014 году окончил Международный университет науки и технологий (Дарра, Сирия) по специальности «Фармация».

С 2016 по 2020 гг. обучался в аспирантуре по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению 06.06.01 «Биологические науки», по профилю 03.01.04 «Биохимия» на кафедре биохимии имени академика Берёзова Т.Т. медицинского института РУДН.

В период подготовки диссертации с 2021 г. по 2023 г. являлся ассистентом кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН.

Диссертация выполнена на кафедре общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные руководители:

- Благонравов Михаил Львович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет

дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ;

- Сяткин Сергей Павлович, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ.

Официальные оппоненты:

1. Ковалёва Ольга Владимировна, гражданка РФ, доктор биологических наук (3.1.6. Онкология, лучевая терапия), старший научный сотрудник лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
2. Сыроешкин Антон Владимирович, гражданин РФ, доктор биологических наук (05.13.01 Системный анализ (в биологии)), профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ;
3. Новиков Дмитрий Викторович, гражданин РФ, кандидат биологических наук (03.01.03 Молекулярная биология), ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, дали положительные отзывы о диссертации.

Соискатель имеет 18 опубликованных работ, в том числе 7 по теме диссертации, из них 6 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных «Scopus» и «Web of Science».

Общий объем публикаций 2,4 п.л.

Авторский вклад 60,5%.

Наиболее значимые публикации:

1. Ploskonos, M. V. Polyamine analogues of propanediamine series inhibit prostate tumor cell growth and activate the polyamine catabolic pathway / M. V. Ploskonos, S. P. Syatkin, E. V. Neborak, A. Hilal, K. Y. Sungrapova, R. I. Sokuyev, M. L. Blagonravov, A. Y. Korshunova, A. A. Terentyev // *Anticancer Research*. – 2020. – Vol. 40. – N 3. – P. 1437-1441. DOI: 10.21873/anticancer.14085.

2. Neborak, E. V. The use of computational methods for design of polyamine-targeted synthetic compounds with antitumor activity / E. V. Neborak, S. P. Syatkin, Y.

S. Gushchina, A. Y. Korshunova, A. Hilal, A. S. Tveritinova, A. V. Protasov, T. A. Lobaeva, I. P. Smirnova // FEBS Open Bio, Vol. 11 (Suppl. S1) (2021), P. 300-301. DOI: 10.1002/2211-5463.13205.

3. Hilal, A. Inhibition of tumor cell growth by novel synthetic polyamine analogues / A. Hilal, M. Ploskonos, S. Syatkin, M. Blagonravov, A. Terentyev, E. Kharlitskaya, Z. Kaitova, E. Dobina, D. Zhdanov // FEBS Open Bio, Vol. 11 (Suppl. 1) (2021), P. 308. DOI: 10.1002/2211-5463.13205.

4. Korzun, I. The brain glioma patients lymphocytes excrete polyamine oxidase after phytohemagglutinin stimulation / I. Korzun, S. P. Syatkin, N. Y. Gridina, M. L. Blagonravov, A. Hilal, Z. Kaitova, E. Kharlitskaya, V. I. Kuznetsov, L. Varekha // FEBS Open Bio, Vol. 11 (Suppl. 1) (2021), P. 423-424. DOI: 10.1002/2211-5463.13205.

5. Neborak, E. V. Anticancer cytotoxic activity of bispidine derivatives associated with the increasing catabolism of polyamines / E. V. Neborak, A. B. Kaldybayeva, L. Bey, A. Y. Malmakova, A. S. Tveritinova, A. Hilal, V. K. Yu, M. V. Ploskonos, M. V. Komarova, E. Agostinelli, D. D. Zhdanov // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – N 12.: 3872. DOI: 10.3390/molecules27123872.

6. Syatkin, S. P. Influence of some heterocyclic, cyclic, and nitrogen-containing compounds on oxidative deamination of polyamines in a cell-free test system / S. P. Syatkin, M. L. Blagonravov, A. Hilal, K. Y. Sungrapova, R. I. Sokuev, I. A. Korzun, V. A. Goryachev // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2024. – Vol. 177. – N 3. – P. 307-312. DOI: 10.1007/s10517-024-06179-9.

7. Abdullah, H. The impact of some nitrogen-containing, heterocyclic and cyclic compounds on cell proliferation of some tumor lines / H. Abdullah, S. Syatkin, T. Lobaeva, A. Fedosov, Z. Kaitova, E. Tarasenko, E. Zheludova, E. V. Mitina, V. Botchey, D. T. Titarov, E. Hilal, T. Zotova // FEBS Open Bio, Vol. 14 (Suppl. 2) (2024), P. 301. DOI: 10.1002/2211-5463.13837.

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы от:

- Долгих Владимира Терентьевича, гражданина РФ, доктора медицинских наук (14.00.16. Патологическая физиология), профессора, заслуженного деятеля науки РФ, заведующего кафедрой общей патологии Института высшего и профессионального образования ФНКЦ РР, главного научного сотрудника НИИОР им. В.А. Неговского;

- Ершова Антона Валерьевича, гражданина РФ, доктора медицинских наук (14.03.03. Патологическая физиология), доцента, профессора кафедры патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем НТПБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ;

- Топунова Алексея Фёдоровича, гражданина РФ, доктора биологических наук (03.00.04. Биохимия), заведующего лабораторией биохимии азотфиксации и метаболизма азота, главного научного сотрудника Института биохимии им. А.Н. Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный

исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук»;

- Перетягина Сергея Петровича, гражданина РФ, доктора медицинских наук (14.03.03. Патологическая физиология), профессора, президента Ассоциации Российских озонотерапевтов.

В отзывах отмечается актуальность проведенного исследования, научная новизна, высокая достоверность и практическая значимость полученных результатов. Отмечено, что работа выполнена на высоком методическом уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Отзывы не содержат замечаний автору и к работе в целом.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонированной диссертации.

Доктор биологических наук Ковалёва Ольга Владимировна является известным биохимиком-онкологом. В сфере её научных интересов находятся вопросы, касающиеся опухолевой прогрессии, воспаления, ассоциированного с опухолевым ростом, микроокружения микробиома злокачественных новообразований. Ковалёва О.В. проводит исследования в области молекулярных механизмов канцерогенеза, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования Хиляль Абдуллы.

Основные публикации по тематике диссертационного исследования оппонента:

1. Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Герштейн Е.С., Алферов А.А., Кузьмин Ю.Б., Бежанова С.Д., Климанов И.А., Любимова Н.В., Грачев А.Н., Зыбина Н.Н., Матвеев В.Б., Стилиди И.С. Супрессор метастазирования кисспептин (KISS1) в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком // Онкоурология. – 2023. – Том 19. - № 4. – С. 24-31. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-4-24-31.

2. Ковалева О.В., Подлесная П.А., Мочальникова В.В., Кушлинский Н.Е., Хромых Л.М., Калинина А.А., Казанский Д.Б., Грачев А.Н. Прогностическая значимость опухоль-ассоциированного воспаления при почечно-клеточном раке // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Том 176. - № 9. – С. 365-369. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-176-9-365-369.

3. Логинов В.И., Терешкина И.В., Кушлинский Д.Н., Алфёров А.А., Колтунова А.И., Аржанухина Н.А., Рогожин Д.В., Брага Э.А., Ковалёва О.В., Кушлинский Н.Е. Анализ уровней метилирования генов микроРНК в опухоли и метастазах с учетом концентрации VEGF в плазме крови больных раком яичников // Технологии живых систем. – 2023. – Том 20. - № 1. – С. 5-15. DOI: 10.18127/j20700997-202301-01.

4. Senichkin V.V., Pervushin N.V., Zamaraev A.V., Sazonova E.V., Zuev A.P., Streletskaya A.Y., Prikazchikova T.A., Zatsepin T.S., Kovaleva O.V., Tchevkina E.M., Zhivotovsky B., Kopeina G.S. Bak and Bcl-xL participate in regulating sensitivity of solid tumor derived cell lines to Mcl-1 inhibitors // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 14(1): 181. DOI: 10.3390/cancers14010181.

5. Kim J.K., Gong M., Shokova E.A., Tafeenko V.A., Kovaleva O.V., Wu Y., Kovalev V.V. Pyrazoles: 'one-pot' synthesis from arenes and carboxylic acids // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – Vol.18(29). – P. 5625-5638. DOI:10.1039/d0ob01228a.

Доктор биологических наук, профессор Сыроешкин Антон Владимирович является одним из основателей и ведущим разработчиком подходов и применения компьютерных программ по ККСА анализу и докингу для характеристики взаимодействия производных химических соединений, в частности лекарственных препаратов (производные levofloxacin, каннабиоидов-анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств, производные ксантоновых С-гликозидов) в качестве лигандов с ферментами (IIA топоизомеразы), как белковыми молекулами с целью выяснения механизмов такого взаимодействия и предсказания фармакологических и биологических свойств новых химических структур, что является одним из важных аспектов диссертационной работы Хиляль Абдуллы.

Основные публикации по тематике диссертационного исследования оппонента:

1. Uspenskaya E.V., Sukhanova V.A., Kuzmina E.S., Pleteneva T.V., Levitskaya O.V., Garaev T.M., Syroeshkin A.V. *In silico* activity prediction and docking studies of the binding mechanisms of levofloxacin structure derivatives to active receptor sites of bacterial type IIA topoisomerases // *Scientia Pharmaceutica*. – 2024. – Vol. 92(1). DOI: 10.3390/scipharm92010001.

2. Syroeshkin A.V., Galkina D.A., Ogotoeva D.D., Levitskaya O.V., Morozova M.A., Pleteneva T.V. Comparison of biopharmaceutical parameters of cannabinoids and non-steroidal anti-inflammatory drugs by QSAR method // *International Journal of Applied Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15. – Issue 1. – P. 269-273. DOI: 10.22159/ijap.2023v15i1.45990.

3. Аксенова В.Н., Морозова М.А., Сыроешкин А.В. Биоактивные производные ксантоновых С-гликозидов – QSAR-подход // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2023. – Том. 12. – № 2. – С. 21-33. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-21-33.

4. Сыроешкин А.В., Галкина Д.А., Плетенева Т.В., Морозова М.А., Левицкая О.В. Сравнительное ККСА-моделирование каннабиоидов-анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств // *Вопросы*

биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Том 24. - № 12. – С. 18-23. DOI: 10.29296/25877313-2021-12-03.

5. Zlatskiy I.A., Zlatska A.V., Antipova N.V., Dolenko S.A., Gordiienko I.M., Gubar O.S., Vasyliev R.G., Zubov D.A., Novikova S.N., Syroeshkin A.V. Comparative analysis of the different dyes' potential to assess human normal and cancer cell viability in vitro under different D/H ratios in a culture medium // Scientific World Journal. – 2020. – Vol. 2020: 2373021. DOI: 10.1155/2020/2373021.

Кандидат биологических наук Новиков Дмитрий Викторович является известным специалистом в области молекулярной биологии. В сфере его научных интересов находятся механизмы канцерогенеза, а также усиленной доброкачественной пролиферации клеток, что является ключевым аспектом диссертационного исследования Хиляль Абдуллы.

Основные публикации по тематике диссертационного исследования оппонента:

1. Novikov D.V., Perenkov A.D., Shumilova S.V., Kubysheva N.I., Novikov V.V. CD38 gene polymorphism rs1130169 contribution to the increased gene expression and risk of colorectal cancer (pilot study). // Molecular Biology Reports. – 2024. – Vol. 51(1). – p. 63. DOI: 10.1007/s11033-023-09034-8.

2. Ариуа Х., Новиков Д.В., Коровин О.А., Алясова А.В., Новиков В.В. Изменения в экспрессии генов, кодирующих молекулы CD16A и CD16B, при доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – № 4. – С. 79-84. DOI: 10.14427/jipai.2023.4.79.

3. Коровин О.А., Алясова А.В., Новиков Д.В., Ариуа Х., Красногорова Н.В., Новиков В.В. Определение уровня мРНК FOXP3 в опухолевой ткани больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 4. – С. 37-41. DOI: 10.48612/cgma/tpgr-nmk6-8abu.

4. Калугин А.В., Новиков Д.В., Мамаева М.Е., Алясова А.В., Ариуа Х.М., Новиков В.В. Присутствие мРНК раково-тестикулярных генов в опухоли и периферической крови больных раком эндометрия // Российский биотерапевтический журнал. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 33-39. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-2-33-39.

5. Алясова А.В., Амоев З.В., Школа О.О., Новиков Д.В., Селиванова С.Г., Новиков В.В. Матричные РНК генов FCGR3A И FCGR3B как мониторинговые маркеры течения светлоклеточного рака почки (пилотное исследование) // Современные технологии в медицине. – 2022. – Т. 14. – № 3. – С. 22-27. DOI: 10.17691/stm2022.14.3.03.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана научная концепция о потенциальном антипролиферативном действии ряда органических соединений оригинального синтеза, основанном на изменениях обмена полиаминов;
- предложены новые методики прогнозирования биологических свойств новых органических соединений методов компьютерного моделирования, включая молекулярный докинг;
- доказана перспективность использования индекса Балабана и индекса обхода для полиаминоксидазы (ПАО) в качестве метода оценки наиболее значимых структурных дескрипторов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказаны положения, которые вносят вклад в расширение представлений о способности гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений оказывать влияние на метаболизм ПА, что свидетельствует об их возможном противоопухолевом действии;
- применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных базовых методов исследования, в том числе экспериментальных методик, таких как количественный анализ основных показателей обмена ПА в бесклеточной тест-системе, включая анализ удельной активности ферментов катаболизма ПА (ДАО, ПАО и СМО) методом спектрофотометрии, определение уровней ПА и активности ферментов синтеза ПА (ОДК, СПС, СМС) методом ВЭЖХ, численные методы, включая количественные корреляции «структура-активность» (ККСА) и молекулярный докинг;
- изложены научные положения, согласно которым соединения А1, А2, А3, А5 и А16 проявляются максимальный эффект в качестве активаторов распада ПА в бесклеточной тест-системе, тем самым демонстрируя потенциальные противоопухолевые свойства; соединения А2 и А16 показывают способность к ингибированию пролиферации клеток рака лёгкого человека линии А549; соединение А16 проявляет выраженное антипролиферативное действие в отношении клеток рака молочной железы линии SkBr и рака шейки матки линии HeLa;
- раскрыты новые проблемы, связанные с угнетением катаболизма ПА под действием отдельных исследованных соединений, что можно рассматривать как проявление их канцерогенного эффекта;
- изучены противоопухолевые эффекты гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на модели усиленной физиологической пролиферации (посредством влияния на обмен ПА) и на отдельных культурах

опухолевых линий;

— проведена модернизация существующих математических моделей, в частности, молекулярного докинга, что позволило классифицировать тестируемые вещества на две группы – активаторы и ингибиторы по их влиянию на окисление Пут, а также на 3 группы – активаторы, ингибиторы и вещества с амбивалентным действием в зависимости от их влияния на окисление высших ПА.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

– определены перспективы практического использования полученных результатов в качестве основы для поиска и разработки новых методов химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний;

– создана система практических рекомендаций по использованию соединений, которые продемонстрировали наиболее значимый эффект в отношении метаболизма ПА в качестве кандидатов для создания новых противоопухолевых препаратов направленного действия;

– представлены предложения по дальнейшему совершенствованию базы данных для последующего прогнозирования эффектов новых химических агентов с использованием методов компьютерного моделирования, включая молекулярный докинг.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– результаты получены на сертифицированном для соответствующих видов работ оборудовании, калибровки обоснованы, продемонстрирована воспроизводимость результатов исследования в нескольких последовательных сериях;

– эксперименты выполнены на достаточном для получения достоверных результатов количестве наблюдений с использованием методик, отвечающих поставленным задачам;

– теория построена на актуальных данных и концептуально согласуется с ранее опубликованными экспериментальными данными по тематике диссертационного исследования.

– идея базируется на результатах многолетних исследований российских и зарубежных научных школ в рамках указанного научного направления;

– использованы современные методики сбора и обработки информации, позволившие провести анализ полученных результатов на современном уровне;

– установлена качественная согласованность авторских результатов с данными, представленными в независимых источниках по данной тематике.

Личный вклад соискателя состоит в разработке идеи, основной концепции исследования, разработке и научном обосновании дизайна работы на основе многолетних целенаправленных исследований. Весь материал, представленный в работе, получен, проанализирован и статистически обработан автором

самостоятельно. Автор сформулировал выводы и практические рекомендации для использования в образовательной и научной деятельности. Автор принимал непосредственное участие в апробации результатов исследования, в подготовке публикаций, текста диссертации и автореферата.

На заседании 06 ноября 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Хиляль Абдулле ученую степень кандидата биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 11 докторов наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология и 3 доктора наук по специальности 1.5.4. Биохимия, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 доктора наук, проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заключение диссертационного совета подготовлено доктором биологических наук, профессором, профессором кафедры биохимии имени академика Т.Т. Берёзова медицинского института РУДН Е.В. Калининой, доктором биологических наук, профессором, заведующей кафедрой биологии и общей генетики медицинского института РУДН М.М. Азовой, доктором биологических наук, профессором, заведующим кафедрой нормальной физиологии медицинского института РУДН В.И. Торшиным.

Председательствующий на заседании:
председатель диссертационного совета
ПДС 0300.006,
доктор медицинских наук, профессор



И.И. Бабиченко

Ученый секретарь
диссертационного совета
ПДС 0300.006,
кандидат медицинских наук



В.А. Горячев

06 ноября 2024 г.