

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор –
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Костин

2023 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на основании решения заседания кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН, протокол № 12 от 21 июня 2023 г.

Диссертация Хиляль Абдуллы «Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий» выполнена на кафедре общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН.

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

С 2016 по 2020 гг. обучался в аспирантуре 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.

С 08 декабря 2021 г. по настоящее время работает на кафедре общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН в должности ассистента.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2022 году в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

По итогам обсуждения на заседании Ученого Совета медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 19 мая 2022 г., протокол № 10 принято следующее заключение:

1. Утвердить название темы кандидатской диссертации ассистента кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова МИ РУДН Хиляль Абдуллы: «Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий». Специальности: 3.3.3 Патологическая физиология и 1.5.4 Биохимия.

2. Утвердить научными руководителями кандидатской диссертации Хиляль Абдуллы заведующего кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН, д.м.н., профессора Благоданова М.Л. (14.03.03 – патологическая физиология) и профессора-консультанта кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН, д.б.н., профессора Сяткина С.П. (03.00.04 – биохимия).

Оценка выполненной соискателем работы.

Одной из основных характеристик патогенеза опухолевого роста является метаболический атипизм, который выражается в значительных изменениях интенсивности и направленности обменных процессов в опухолевых клетках. В злокачественных клетках наблюдается модуляция различных способов поглощения питательных веществ, что обеспечивает резкое увеличение скорости клеточной регенерации и, как следствие, стремительный рост новообразования. В быстро пролиферирующих тканях, включая опухолевые, уровень ПА существенно выше по сравнению с

обычными. ПА участвуют в пролиферации и миграции малигнизированных клеток. Было также показано, что они способствуют инвазии злокачественных клеток в соседние ткани. Напротив, снижение уровня ПА при ингибировании их синтеза приводит к подавлению роста опухолевых клеток. С учётом указанных особенностей в настоящее время метаболизм ПА рассматривается в качестве новой патогенетической мишени для разработки противоопухолевых препаратов.

К одной из перспективных стратегий в разработке новых методов фармакотерапии злокачественных опухолей можно отнести применение химических аналогов ПА. К настоящему времени синтезировано и описано уже несколько подобных соединений. Некоторые из них обладают способностью подавлять активность опухолевых клеток, нарушая метаболизм их собственных ПА.

Анализ имеющихся на сегодняшний день данных позволяет утверждать, что метаболизм ПА занимает особое место в жизнедеятельности активно пролиферирующих клеток как в норме, так и в условиях патологии. Вместе с тем, синтезированы и другие вещества, принадлежащие к данному ряду, для которых подобные эффекты изучены не были. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят определить новые перспективные противоопухолевые агенты и особенности их влияния на метаболизм ПА в тканях с усиленной пролиферацией.

Таким образом, актуальность исследования, выполненного Хиляль Абдуллою, не вызывает сомнения. Автором работы выполнено исследование на клетках отдельных опухолевых линий, а также на бесклеточной тест-системе с использованием современных методик, полностью отвечающим поставленным задачам, что существенно дополняет представления о влиянии гетероциклических и азотсодержащих соединений на обмен полиаминов при усиленной физиологической регенерации и их эффекте в отношении пролиферации опухолевых клеток. В исследовании использовались

современные методики, такие как спектрофотометрия, анализ цитотоксичности на клеточных культурах, ККСА-анализ, доккинг.

Анализ полученных данных позволил установить, что исследованные соединения в основном активировали катаболизм ПА в бесклеточной тест-системе на основе ткани печени, тем самым демонстрируя потенциальную противоопухолевую активность. Тестируемые соединения не оказывали существенного влияния на активность ферментов синтеза ПА в бесклеточной тест-системе, за исключением вещества А16, которое значительно ингибировало синтез ПА. Значимый ингибирующий эффект в отношении скорости пролиферации опухолевых клеток линий А549, SkBr-3, HeLa при культивировании продемонстрировали соединения А16, А2. Наиболее активным соединением, проявляющим способность ингибировать пролиферацию опухолевых клеток, оказалось вещество А16. Вещества А2, А5 и А16 показали потенциальный противоопухолевый эффект как на модели усиленной физиологической пролиферации (за счёт влияния на метаболизм полиаминов), так и на культурах опухолевых клеток, подавляя скорость их деления.

Диссертационная работа Хиляль Абдуллы представляет собой законченное, самостоятельно выполненное научно-квалификационное исследование, в котором содержится решение актуальной научной задачи, имеющей важное теоретическое и практическое значение для современной медицины.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в:

изучении современного состояния вопроса в ходе анализа российской и зарубежной литературы, на основании которого была сформулирована цель исследования и поставлены соответствующие её задачи;

разработке дизайна исследования;

проведении исследований в соответствии с поставленными задачами, в результате которых были получены первичные данные;

статистической обработке данных, полученных в исследовании;
подготовке научных публикаций по теме диссертации;
написании текста диссертации и автореферата;

Степень достоверности результатов проведенного исследования:

Структура представленной диссертации, объем выполненных исследований и использованные методы полностью соответствуют его цели и задачам. Полученные данные обработаны с помощью современных статистических методов, достоверность отличий корректно отражена в таблицах. Выводы основаны строго на результатах представленного исследования.

Новизна результатов проведенных исследований.

В выполненном диссертационном исследовании Хиляль Абдуллы получены новые данные об активации и/или ингибировании распада ПА в системе из постмитохондриальной фракции гомогената регенерирующей печени крыс для тестируемых соединений в опытах *in vitro*.

Впервые выполнен скрининг антипролиферативного действия отдельных азотсодержащих и циклических и гетероциклических соединений на клетки злокачественных опухолей линий SkBr3, K549, HeLa.

Впервые определили уровни ПА в опухолевых клетках при инкубировании с наиболее активными соединениями при IC50 и тип гибели опухолевых клеток. Впервые проведено 3D компьютерное моделирование (докинг) связывания низкомолекулярных гетероциклических соединений оригинального синтеза с ферментом полиаминоксидазой. Определены 5 ключевых аминокислотных остатков фермента, необходимых для встраивания лигандов.

Впервые проведены количественные корреляции топологических индексов с активностью аминоксидаз, показана важность индекса Балабана для данного типа активности.

Практическая значимость проведенных исследований.

Новые данные синтетических соединениях, содержащих полиаминовые фрагменты, могут быть использованы для синтеза веществ с более эффективными терапевтическими свойствами. Апробирован алгоритм первичного тестирования новых синтетических соединений на наличие биохимической и биологической активности

Ценность научных работ соискателя.

Работы Хиляль Абдуллы выполнены на актуальную тему с использованием современных методов исследования, что позволяет говорить о соответствии результатов данной работы запросам современной науки. Основные результаты проведенного исследования отражены в научных публикациях и апробированы на международных конференциях, соответствующих тематике диссертационной работы.

Специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационное исследование Хиляль Абдуллы соответствует научным специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия.

Диссертационное исследование соответствует пункту 11 – «Разработка новых путей этиотропной и патогенетической терапии с учетом взаимодействия лечебных мероприятий с защитно-приспособительными реакциями организма» паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология, пункту 11 – «Биохимические/метаболические/энергетические процессы в тканях и органах организма в норме и при патологии. Функциональная и клиническая метабомика в норме и при патологии» паспорта специальности 1.5.4. Биохимия.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.

1. Sungrapova, K. Polyamine analogues are capable to inhibit the prostate cancer cells proliferation / K. Sungrapova, M. Ploskonos, A. Hilal, S. Syatkin, E. Neborak, G.I. Myandina, Z. Kaitova, T. Lobaeva, S. Chibisov // **FEBS Open Bio**,

Vol. 9 (Suppl. 1) (2019), Abstract number P-35-132, P. 359-360. DOI: 10.1002/2211-5463.12675.

2. 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/anticancerres.14085.

3. Plyasova, A.A. Penetration into cancer cells via clathrin-dependent mechanism allows L-asparaginase from *Rhodospirillum rubrum* to inhibit telomerase / A.A. Plyasova, M.V. Pokrovskaya, O.M. Lisitsyna, V.S. Pokrovsky, S.S. Alexandrova, **A. Hilal**, N.N. Sokolov, D.D. Zhdanov // **Pharmaceuticals** (Basel). – 2020. – Vol. 13. – N 10. DOI: 10.3390/ph13100286.

4. 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. Tveritina, A.V. Protasov, T.A. Lobaeva, I.P. Smirnova // **FEBS Open Bio**, Vol. 11 (Suppl. S1) (2021), Abstract number P-06.2-06, P. 300-301. DOI: 10.1002/2211-5463.13205.

5. 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), Abstract number P-06.2-26, P. 308. DOI: 10.1002/2211-5463.13205.

6. 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), Abstract number P-08.2-32, P. 423-424. DOI: 10.1002/2211-5463.13205.

7. 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. Tveritina, 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.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в редакции от 28.08.2017 г.) и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертационная работа Хиляль Абдуллы «Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий» рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.3 Патологическая физиология и 1.5.4 Биохимия.

Заключение по диссертации Хиляль Абдуллы принято на заседании кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» протокол № 12 от 21 июня 2023 г.

Присутствовало на заседании 12 чел.

Результаты голосования: «за» – 12, «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Председательствующий на заседании
доцент кафедры общей патологии и
патологической физиологии имени В.А. Фролова
медицинского института РУДН
кандидат медицинских наук



В.А. Горячев

Подпись доцента В.А. Горячева удостоверяю
Ученый Секретарь Ученого совета
медицинского института РУДН
к.фарм.н., доцент

Т.В. Максимова