

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.183.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ В.В. ЗАКУСОВА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 26 мая 2022 г. № 10

О присуждении **Коржовой Ксении Витальевне**, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Противоопухолевая, противовоспалительная активность и антиметастатические свойства производных 5-оксипиримидина и их комбинаций с доксорубицином» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 25 марта 2022 г. (протокол № 04 п.2) диссертационным советом 24.1.183.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», 125315 Москва, ул. Балтийская, 8, приказ Минобрнауки РФ № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель **Коржова Ксения Витальевна**, 1995 года рождения.

В 2017 г. соискатель окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «фармация».

В 2020 г. окончила очную аспирантуру Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»; освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 30.06.01 –

Фундаментальная медицина, направленность – фармакология, клиническая фармакология (с 01.10.2017 по 30.09.2020); работает в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» в должности младшего научного сотрудника отдела лекарственной токсикологии (с 01.11.2017 г. по настоящее время).

Диссертация выполнена в отделе лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Научный руководитель – доктор биологических наук Коваленко Лариса Петровна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», отдел лекарственной токсикологии, ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Козлов Иван Генрихович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института последипломного образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России;

Соколовская Алиса Анатольевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции агрегатного состояния крови Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» в своем положительном заключении, подписанном Зуевой Еленой Петровной, доктором биологических наук, профессором, заведующим лабораторией онкофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д.Гольдберга, указала, что диссертация

Коржовой Ксении Витальевны «Противоопухолевая, противовоспалительная активность и антиметастатические свойства производных 5-оксипиримидина и их комбинаций с доксорубицином» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи оценки спектра противовоспалительной и противоопухолевой активности и механизмов действия новых производных 5-оксипиримидина, что имеет важное значение для фармакологии и клинической фармакологии. По актуальности, научной новизне, методологии, практической значимости, публикациям диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 11.09.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Коржова К.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 10, из них работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 4 (2 статьи в журнале «Экспериментальная и клиническая фармакология» (Scopus), общим объемом 8 страниц; 1 статья в журнале «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» (WoS), объемом 4 страницы; 1 статья в журнале «Биомедицинская химия» (Scopus), объемом 4 страницы). В статьях представлены собственные результаты и анализ результатов экспериментальных исследований, выполненных при непосредственном участии автора.

Наиболее значимые работы:

1. Коваленко Л.П. Влияние 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина на рост и метастазирование карциномы легкого Lewis у мышей линии C57Bl/6 / Л.П. Коваленко, С.В. Никитин, А.В. Сорокина, И.А. Мирошкина, Е.А. Иванова, О.С. Кузнецова, **К.В. Коржова**, А.Д. Дурнев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т.83. - №1. – С. 24-27

2. **Коржова К.В.** Влияние производных 5-оксипириимидина на рост опухоли и продолжительность жизни мышей линии С57Bl/6 с эпидермоидной карциномой лёгких / **К.В. Коржова**, Л.П. Коваленко, Е.А. Иванова, С.В. Никитин, А.Д. Дурнев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т.169. - №2. – С. 226-229

3. Коваленко Л.П. Противоаллергенная и противовоспалительная активность производных 5-оксипириимидина (СНК-411 и СНК-578) / Л.П. Коваленко, **К.В. Коржова**, С.В. Никитин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т.83 – № 10. – С. 9 – 12

4. Коваленко Л.П. Влияние производных 5-оксипириимидина на рост опухоли и содержание интерлейкинов в сыворотках крови самок мышей линии СВА с раком шейки матки (РШМ-5) / Л.П. Коваленко, **К.В. Коржова**, Л.Ф. Зайнуллина, С.В. Никитин, Е.А. Иванова, Р.В. Журиков // Биомедицинская химия. – 2021. – Т. 67. – № 2. – С. 158-161

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

– *на диссертацию*: заключение организации, в которой выполнялась работа – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»: заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»: отзыв положительный, принципиальных замечаний не содержит, содержит вопросы дискуссионного характера.

– *на автореферат*: из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» от руководителя лаборатории иммунофармакологии д.б.н., проф. Бочаровой О.А.; из ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» от главного научного сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии д.м.н. Давыдовой Т.В.; из ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина» от ведущего научного сотрудника лаборатории физиологии подкрепления д.б.н. Башкатовой В.Г.; из МГУ им. М.В. Ломоносова от доцента международного биотехнологического центра к.б.н. Кондратьевой И.А.

В отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, высокий методический уровень работы, практическая значимость; все отзывы положительные, критических замечаний нет. Отзывы содержат заключение о соответствии работы критериям кандидатской диссертации; указывается, что автор диссертации достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной диссертационной работы:

Козлов Иван Генрихович – специалист в области иммунофармакологии, фармакологии воспаления и онкофармакологии.

Соколовская Алиса Анатольевна - специалист в области патофизиологии онкогенеза. Ее исследования посвящены анализу индукции апоптоза противоопухолевыми препаратами, исследованиям рецепторно-лигандной системы клеток крови в механизмах апоптоза.

Работа Коржовой К.В. посвящена изучению противоопухолевой, противовоспалительной активности и антиметастатических свойств производных 5-оксипиримидина.

Ведущая организация – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Профилю диссертации Коржовой К.В. соответствуют работы лаборатории онкофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д.Гольдберга.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработана* научная идея о способности производных 5-оксипиримидинов оказывать противовоспалительное, противоопухолевое и антиметастатическое действие;

*доказано* наличие противовоспалительной, противоопухолевой и антиметастатической активности у двух производных 5-оксипиримидина - соединений СНК-411 и СНК-578.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*Установлена* противовоспалительная активность соединения СНК-578, сопоставимая с диклофенаком;

*доказано* наличие противоаллергенной активности у соединений СНК-411 и СНК-578;

*установлено* наличие у соединений СНК-411 и СНК-578 и комбинации СНК-578 с доксорубицином выраженных противоопухолевых и антиметастатических свойств;

*охарактеризованы* иммуностропные свойства соединений СНК-411, СНК-578 и комбинации СНК-578 с доксорубицином;

**Применительно к проблематике диссертации эффективно с получением обладающих новизной результатов использованы** модели воспаления у мышей и крыс, аллергии у морских свинок, опухолей у мышей; иммунофармакологические методы; модели и методы оценки противоопухолевой и антиметастатической активности; метод мультиплексного определения флуоресцентных частиц для изучения концентрации провоспалительных и проонкогенных цитокинов;

*установлено* наличие выраженных, сопоставимых с диклофенаком, противовоспалительных свойств у СНК-578 на моделях воспаления на конканавалин А у мышей и каррагенан у крыс;

*установлено* наличие противоаллергенной активности у СНК-411 и СНК-578 на модели общей системной анафилаксии к овальбумину у морских свинок;

*установлено* наличие у СНК-411 и СНК-578 выраженных противоопухолевых свойств на модели рака шейки матки РШМ-5;

*установлено*, что СНК-578 и комбинация СНК-411 с доксорубицином в дозах 10-25 мг/кг обладают противоопухолевой активностью на модели

эпидермоидной карциномы легкого Lewis с первичным опухолевым узлом. СНК-578 увеличивает продолжительность жизни мышей опухоленосителей;

*доказано*, что СНК-411 подавляет метастазирование и увеличивает продолжительность жизни мышей. СНК-578 обладает антиметастатическими свойствами, а его комбинация с доксорубицином увеличивает продолжительность жизни мышей на фоне удаления первичного опухолевого узла карциномы легкого Lewis;

*установлено*, что на модели рака шейки матки РШМ-5 СНК-411 подавляет уровни проонкогенных цитокинов IL-17A и IL-10, СНК-578 – провоспалительных цитокинов IL-6, IL-10 и IL-17A. На концентрацию Th1 цитокина IFN- $\gamma$  СНК-578 и СНК-411 не оказывают подавляющего действия;

*установлено*, что СНК-578 и СНК-411 подавляют содержание Th2 цитокинов IL-4, IL-5, IL-6 в сыворотке крови мышей-опухоленосителей, а также не снижают содержание Th1 цитокина IFN- $\gamma$  на фоне удаления первичного опухолевого узла карциномы легкого Lewis.

*определены* иммуотропные свойства у СНК-578, который снижает клеточность селезенки и тимуса, повышает клеточный иммунный ответ, в отличие от СНК-411 не стимулирует фагоцитоз и гуморальный иммунный ответ, в комбинации с доксорубицином подавляет антителообразование;

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что получены данные, подтверждающие перспективность дальнейшего углубленного изучения поликомпонентного механизма фармакологической активности производных 5-оксипиримидина с целью определения направлений разработки на их основе новых средств фармакотерапии опухолей.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*для экспериментальных работ:* результаты получены в экспериментах, выполненных на сертифицированном оборудовании; воспроизводимость результатов исследования обусловлена большим объемом экспериментального материала;

*теория* построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

*идея базируется* на анализе и обобщении передового отечественного и зарубежного опыта, а также на экспериментальных данных;

*использованы* современные методики сбора и статистической обработки исходной и полученной информации; сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Положения и выводы обоснованы полученными результатами.

**Личный вклад соискателя состоит** в непосредственном участии в подготовке диссертационной работы. Соискатель является основным исполнителем проведенного исследования на всех этапах: анализа данных литературы по теме диссертационной работы, проведения экспериментальной части исследования и анализа полученных результатов, статистической обработки, формулирования выводов. При активном участии соискателя проведены биохимические исследования и подготовлены публикации по результатам работы.

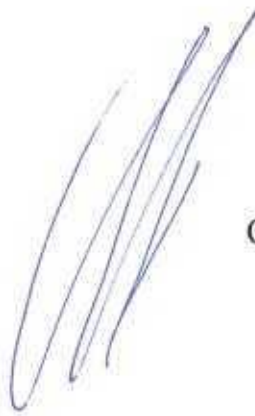
В ходе защиты критических замечаний высказано не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие членов совета (приведены в стенограмме).

На заседании 26 мая 2022 года диссертационный совет принял решение – за решение научной задачи, имеющей значение для развития фармакологии, клинической фармакологии – выявление противовоспалительных, противоопухолевых и антиметастатических свойств производных 5-оксипиримидинов и обоснование перспектив доклинического изучения наиболее активных соединений – СНК-411 и СНК-578 в качестве потенциальных средств противоопухолевой терапии – присудить Коржовой Ксении Витальевне ученую степень кандидата биологических наук.



При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 19 докторов наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология (д.м.н. - 10, д.б.н. – 9), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 19, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель  
диссертационного  
совета 24.1.183.01  
академик РАН



Сергей Борисович Середенин

Ученый секретарь  
диссертационного  
совета 24.1.183.01  
профессор



Елена Артуровна Вальдман

26 мая 2022 г.

