

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Коржовой Ксении Витальевны  
«Противоопухолевая, противовоспалительная активность и  
антиметастатические свойства производных 5оксипириимидина и их  
комбинаций с доксорубицином», представленной на соискание ученой  
степени кандидата биологических наук по специальности

### 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Классическими методами лечения пациентов с онкологическими заболеваниями являются лучевая терапия, хирургическое лечение и химиотерапия. Несмотря на достижения последних лет химиотерапии злокачественных новообразований, проблема повышения эффективности лечения опухолей продолжает оставаться одной из самых актуальных в современной медицинской практике. Используемые в схемах противоопухолевой терапии цитотоксические препараты первой и второй линии обладают достаточно низкой избирательностью действия по отношению к мишени, высокой токсичностью и проблемой формирования резистентности опухолей. Идентификация молекулярных механизмов, принимающих участие в возникновении злокачественных новообразований и микроокружения опухолей, изменила стратегию поиска новых противоопухолевых средств, и приняла целенаправленный, патогенетически обоснованный характер. В частности, внедрение противоопухолевых моноклональных антител и ингибиторов контрольных точек явилось прорывом в направлении создания таргетных препаратов. Однако и для этой группы лекарственных средств характерно наличие выраженных побочных эффектов при нарушении баланса Th1/Th2 хелперов в сторону T2 воспаления у онкобольных. В связи с вышеизложенным, в настоящее время особую важность приобрела проблема поиска и разработки новых малотоксичных противоопухолевых лекарственных средств для повышения качества жизни онкологических больных и иммунотерапии злокачественных новообразований. Фторпириимидины давно

используются в клинической онкологии, однако известны их выраженные побочные эффекты. Производные 5-оксипиримидина являются малотоксичными соединениями и обладают противовоспалительной, иммуотропной и противоопухолевой активностью.

Диссертантом Коржовой К.В. были впервые изучены иммуотропные, противовоспалительные, противоопухолевые и антиметастатические свойства соединения СНК-578 (хлоргидрата 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина) отдельно и в комбинации с доксорубицином в сравнении с ранее изученным СНК-411 (2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидином).

Приоритетными являются полученные автором данные о противовоспалительных свойствах СНК-578 в зависимости от дозы и пути введения. На разных экспериментальных моделях впервые методом проточной цитометрии изучено влияние СНК-578 и СНК-411 на содержание провоспалительных и проонкогенных цитокинов. В связи с ранее обнаруженными свойствами у СНК-411 подавлять содержание плейотропного интерлейкина 4 (ИЛ-4) на модели эпидермоидной карциномы легкого Lewis (LLC), в опытах на морских свинках была подтверждена гипотеза о наличии у производных 5-оксипиримидина противоаллергенных свойств. На модели LLC производные 5-оксипиримидина достоверно подавляли рост первичных и вторичных злокачественных новообразований после удаления первичного опухолевого узла, и увеличивали выживаемость животных. Введение СНК-411 и СНК-578 снижало содержание провоспалительных и проонкогенных Th2 цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и не оказывало негативного влияния на Th1 цитокин IFN- $\gamma$ . На модели рака шейки матки РШМ-5 были обнаружены выраженные противоопухолевые свойства СНК-578. Введение СНК-411 подавляло уровни проонкогенного цитокина IL-17A и IL-10, СНК-578 – IL-6, IL-10 и IL-17A. На концентрацию IFN- $\gamma$  производные 5-оксипиримидина не оказывали подавляющего действия. Полученные данные указывают на перспективность для дальнейшей разработки производных 5-оксипиримидина СНК-411 и СНК-578 в качестве противоопухолевых средств.

Корректная обработка и интерпретация данных, полученных в ходе исследования, позволили диссертанту получить достоверные результаты, имеющие высокую научную и практическую ценность. Экспериментальные данные, полученные в диссертационной работе Коржовой К.В. аргументированно обосновывают сделанные выводы.

Согласно данным, представленным в автореферате, диссертационная работа Коржовой К.В. по актуальности темы, своему методическому и методологическому подходу к решению поставленных задач, новизне и практической значимости результатов соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, Коржова Ксения Витальевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

ведущий научный сотрудник  
лаборатории физиологии подкрепления,  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно исследовательский институт  
нормальной физиологии им. П.К. Анохина»  
доктор биологических наук

Башкатова Валентина Германовна

*Подпись В.Т. Башкатовой заверено,*

