

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Коржовой Ксении Витальевны на тему «Противоопухолевая, противовоспалительная активность и антиметастатические свойства производных 5-оксипиримидина и их комбинаций с доксорубицином», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 - фармакология, клиническая фармакология.

В современном мире ежегодно отмечается рост количества онкологических заболеваний. Ожидается, что к 2040 году будет зарегистрировано 28,4 миллиона новых случаев рака, что на 47 % больше, чем в 2020 году, хотя это может еще больше усугубляться усилением факторов риска, в первую очередь связанных с плохой экологией. В связи с этим вопрос о разработке новых противоопухолевых препаратов для лечения онкологических заболеваний является актуальнейшей проблемой для современной медицины и фармакологии.

Диссертационная работа К.В.Коржовой посвящена сравнительному исследованию производных 5-оксипиримидина: СНК-411 (2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина) и СНК-578 (хлоргидрата 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина) отдельно или в комбинации с доксорубицином на противовоспалительную, противоопухолевую и антиметастатическую активности. На разных линиях мышей впервые было исследовано влияние СНК-578 на основные показатели иммунного ответа. В настоящее время установлено, что хроническое воспаление обладает способностью стимулировать развитие опухоли, около 20% онкологических заболеваний инициируется хроническим воспалением. В сравнении с СНК-411 на моделях конканавалин А-индуцированного воспаления у мышей и каррагенан-индуцированного воспаления у крыс у СНК-578 впервые выявлены выраженные противовоспалительные свойства, сопоставимые с препаратом сравнения диклофенак. В опытах на морских свинках альбиносах была впервые определена противоаллергенная активность у производных 5-оксипиримидина. Получены оригинальные и важные данные, свидетельствующие о выраженных противоопухолевых свойствах СНК-578 и СНК-411 на модели рака шейки матки РШМ-5. Провоспалительные и проонкогенные цитокины являются плейотропными полипептидами, высокое содержание которых в сыворотке крови больных раком коррелирует с неблагоприятным прогнозом, прогрессированием заболевания и метастазированием. Методом проточной цитометрии было определено, что производные 5-оксипиримидина подавляли уровни провоспалительных и проонкогенных цитокинов IL-6, IL-10 и IL-17A. На концентрацию Th1 цитокина IFN- $\gamma$  производные 5-оксипиримидинов не оказывали подавляющего действия во всех опытных группах. На модели эпидермоидной карциномы легкого Lewis (LLC) у производных 5-оксипиримидина определены противоопухолевые и антиметастатические свойства. Впервые были определены антиметастатические свойства у СНК-578 и подтверждены у СНК-411 на модели LLC после удаления первичного опухолевого узла. На модели LLC введение производных 5-оксипиримидина также выражено снижало содержание провоспалительных и проонкогенных Th2 цитокинов IL-4, IL-5, IL-6 и не оказывало негативного влияния на Th1 цитокин IFN- $\gamma$ . Наличие иммуностропной, противовоспалительной

и противоопухолевой активности указывают на поликомпонентный механизм действия производных 5-оксипиримидина. Полученные данные указывают на дальнейшую перспективность изучения их фармакологической активности и разработки на их основе новых средств фармакотерапии опухолей.

Таким образом, диссертационная работа К.В.Коржовой имеет не только теоретическое значение, расширяющее наше представление о действии производных 5-оксипиримидина как противоопухолевых средств, обладающих противовоспалительными свойствами, но и большое практическое значение, заключающееся в перспективности разработки этих соединений для лечения онкологических заболеваний.

Работа выполнена на современном методологическом уровне. Все представленные результаты являются достоверными, значимыми, основаны на репрезентативном материале и достаточны для выполнения поставленных задач. Цель исследования, задачи и положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, полностью решены и выполнены в работе.

Материалы, полученные в ходе исследования К.В.Коржовой, довольно полно представлены в публикациях, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Диссертационная работа К.В.Коржовой «Противоопухолевая, противовоспалительная активность и антиметастатические свойства производных 5-оксипиримидина и их комбинаций с доксорубицином», по актуальности темы, методическому уровню, значимости полученных результатов отвечает всем требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6-фармакология, клиническая фармакология.

Главный научный сотрудник лаборатории  
общей и перинатальной нейроиммунопатологии  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
общей патологии и патофизиологии»  
доктор медицинских наук

*Давыдова*

Давыдова Т.В.

Федеральное государственное бюджетное  
научное учреждение «Научно-исследовательский  
институт общей патологии и патофизиологии»,  
лаборатория общей и перинатальной нейроиммунопатологии  
e-mail: [dav-ta@yandex.ru](mailto:dav-ta@yandex.ru)  
тел. 8-495-601-21-35  
125315, Москва, ул. Балтийская 8.

