

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН, профессора Шимановского Николая Львовича на диссертационную работу Журикова Руслана Владимировича «Спектр фармакологической активности и механизмы действия 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационной работы

Онкологические заболевания уносят ежегодно не менее 300 тыс. жизней только в России, по прогнозам ВОЗ в течение следующих 7-10 лет онкология выйдет на первое место по числу смертельных случаев. Согласно данным проекта Global Burden of Diseases (GBD), реализуемого с 1990 года под эгидой Института показателей и оценки здоровья (IHME) Вашингтонского университета, проанализирована информация по 29 видам рака в 204 странах и регионах и установлено, что от онкологии ежегодно умирает более 1 млн человек, не достигших 50-летнего возраста. Рак молодеет, что связано с плохой экологией, стрессом, неправильным питанием и образом жизни.

В структуре мужской смертности от злокачественных новообразований преобладают следующие виды рака: рак легких - 24%, рак печени - 11%, рак желудка - 10%, рак кишечника - 8%, рак простаты - 7%. В структуре женской смертности при онкологии преобладают другие виды онкологических заболеваний: рак молочной железы - 15%, рак легких - 14%, рак кишечника - 9%, рак шейки матки - 7%, рак желудка - 7%.

Несмотря на достижения современной терапии злокачественных новообразований, проблема повышения эффективности лечения опухолей остается крайне важной. Используемые в схемах противоопухолевой терапии цитотоксические препараты обладают низкой избирательностью действия по отношению к мишени и высокой токсичностью. Идентификация молекулярных механизмов, принимающих участие в возникновении злокачественных новообразований, изменила стратегию поиска новых противоопухолевых средств, и приняла целенаправленный, патогенетически обоснованный характер. В последнее годы внимание исследователей смещается с непосредственного влияния на опухолевые клетки или эффекторные иммунные клетки к

воздействию на опухолевое микроокружение, так как оно является важнейшим звеном развития онкологического процесса: дисбаланс иммунных сигнальных молекул (цитокинов, хемокинов) и клеточного состава в микроокружении опухоли способствует её росту, развитию и метастазированию.

В современной онкологии различные побочные эффекты остаются одной из основных проблем химиотерапии, в частности угнетение кроветворения и гемолитическая анемия. Нарушение гемопоэза приводит не только к анемии, но и таким потенциально жизнеугрожающим состояниям как лимфопения и лейкопения. Потенциальным способом решения данной проблемы становится совместное применение цитостатиков с препаратами из других фармакологических групп как с целью снижения доз, так и протекции костного мозга. В данных условиях актуальной становится разработка лекарственных средств, обладающих способностью ингибировать различные формы воспаления, изменяя иммунологический «ландшафт» опухолевого микроокружения, данные средства потенциально могут повысить чувствительность опухолей к иммунотерапии, а также снизить дозы препаратов, необходимые для достижения терапевтического ответа, что приведет к снижению частоты побочных эффектов.

В отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» был проведен синтез производных 5-оксипиримидина. Ранее было установлено, что производные 5-оксипиримидина на экспериментальных моделях солидных опухолей LLC и рака шейки матки РШМ-5 снижали концентрации провоспалительных и проонкогенных интерлейкинов, а также ИЛ-17-А в сыворотках крови мышей-опухоленосителей, обладали противоаллергенным действием на модели анафилаксии к овальбумину у морских свинок, на моделях реакции воспаления на каррагенана и конканавалин А определены их противовоспалительные свойства, сопоставимые с диклофенаком. СНК-411 в крови и печени мышей увеличивал содержания НК-клеток и цитотоксических лимфоцитов, что указывает на активность противоопухолевого иммунного ответа. На опухолевых моделях LLC и РШМ-5 СНК-411 и СНК-578 выражено ингибировали в сыворотках крови мышей содержание проонкогенных и проаллергенных интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 а также ИЛ-10 и ИЛ-17.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Журикова Руслана Владимировича «Спектр фармакологической активности и механизмы действия 2-изобутил-4,6-диметил- 5-оксипиримидина», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, не вызывает сомнений.

Научная новизна

Впервые на модели меланомы B16 определено выраженное антиметастатическое действие курсового введения основания и соли 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина, которое в сочетании с однократным введением доксорубина достигало 99%. Впервые на модели аденокарциномы молочной железы Ca755 было выявлено, что при курсовом в/б введении основания (СНК-411) и соли (СНК-578) с двукратным введением гемцитабина торможение роста опухоли (ТРО) через 7 дней после окончания их введения достигало 79%-80%, а также предотвращало развитие анемии у мышей с аденокарциномой.

Впервые на модели аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ было показано, что при 14-ти дневном пероральном введении основания и внутрибрюшинном введении соли торможение роста опухоли составило 74% через 7 дней после окончания их введения, на 28-е сутки ТРО составило 64-67%.

На модели общей системной анафилаксии 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидин реализовал свой противоаллергенный эффект, уменьшал гибель от анафилаксии за счет снижения в крови уровня проаллергенных Т2 интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) и иммуноглобулина Е (IgE) у сенсibilизированных к овальбумину мышей.

На модели адьювантного артрита впервые были выявлены анальгетические свойства 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина. Соединение восстанавливало двигательную активность животных, уменьшало воспаление в пораженных конечностях на ранних сроках наблюдения, увеличивало концентрацию гемоглобина в крови животных.

Впервые показано, что 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидин является неселективным ингибитором ЦОГ. На модели ПАФ-индуцированного отека у крыс показано, что 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидин также влияет на липооксигеназный путь воспаления.

На клетках линии Jurkat впервые было установлено, что соль (СНК-578) в концентрации 10^{-4} М уменьшает долю клеток в S фазе клеточного цикла и увеличивает долю клеток в G1 фазе клеточного цикла, показано, что изучаемое соединение не обладает генотоксичностью.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширено представление о спектре фармакологической активности 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина. На опухолевых моделях определено антиметастатическое, противоопухолевое и гематопротекторное действие 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина. На модели системной анафилаксии показано, что соединение

обладает противоаллергенным действием, обусловленным снижением концентрации IgE и T2-цитокинов. Изучены отдельные механизмы противоаллергенного, противовоспалительного и противоопухолевого действия 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина, показано, что соединение не обладает генотоксичностью.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Журикова Руслана Владимировича имеет классическое построение и последовательна в основном объеме исследований. Данная работа изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. В работе приведено 26 таблиц и 13 рисунков. Список литературы содержит 207 библиографических источников, из них 27 отечественных и 180 англоязычных публикаций.

В разделе «Введение» отражены актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, научная и практическая новизна работы, основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» представлены различные механизмы действия производных пиримидинов, как фармакологически активных соединений. Рассмотрен полиморфизм хронического воспаления, возможность ингибирования T2 воспаления при аллергических, аутоиммунных и онкологических заболеваниях, роль цитокинов и патологических сигнальных путей в онкологии. Далее рассмотрены использованные в диссертации экспериментальные модели солидных опухолей и механизм ингибирования гемолитической анемии.

В главе «Материалы и методы» описаны техника постановки экспериментов для выполнения поставленных задач. Исследуемые соединения сравнивались и совместно вводились с препаратами, используемыми также для валидации моделей: доксорубицином, гемцитабином, эриусом и диклофенаком. Общее количество использованных животных составило: 442 мыши, 130 крыс. Работа проведена на 4-х моделях злокачественных опухолей: меланомы B-16, аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ и аденомы молочной железы Ca755 с оценкой влияния на гематологические показатели животных-опухоленосителей. Исследование влияния соединений на клеточный цикл проведено на клетках линии Т-лимфобластной лейкемии Jurkat.

В главе 3 «Результаты исследований» каждый полученный результат подтвержден иллюстративным материалом и проанализирован. На основании выявленного спектра фармакологической активности сформулирована рабочая гипотеза о наличии у 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина плеiotропной активности, включающей

противовоспалительную активность различного генеза, выраженное противоаллергенное действие, ингибирование основных проонкогенных цитокинов, в частности ИЛ-6, участвующего в STAT3 сигнальном пути.

В заключении анализируется совокупность полученных данных и обосновывается перспективы дальнейшей разработки 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина.

Выводы соответствуют поставленным задачам, обоснованы результатами исследований и статистической обработкой

Полнота публикаций по теме диссертационной работы

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России, и 5 тезисов докладов в материалах научных съездов и конференций.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, основные положения и выводы, оформлен в соответствии с требованиями.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Рассмотренные в диссертации Журикова Р.В. вопросы соответствуют направлениям исследований, включенных в паспорт специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, а именно пунктам: 2. Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний; 5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток; 6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека.

Вопросы и замечания.

1. Учитывая известный побочный эффект доксорубина, связанный с его кардиотоксичностью, следует обсудить вопрос о возможном влиянии 2 изобутил 4,6 диметил-5 оксипиримидина на кардиотоксичность доксорубина в аспекте изученных механизмов действия 2 изобутил 4,6 диметил-5 оксипиримидина.

2. Желательно получить ответ о звене иммунной системы, на который избирательно влияет 2 изобутил 4,6 диметил-5 оксипиримидин с уточнением молекулы-мишени его действия.

Заключение.

Диссертационная работа Журикова Р.В. «Спектр фармакологической активности и

механизмы действия 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи, имеющей значение для развития фармакологии и клинической фармакологии – поиск и изучение нового оригинального соединения, сочетающего иммунофармакологические и противоопухолевые свойства, перспективного для дальнейшей разработки в качестве лекарственного средства для терапии онкологических заболеваний.

По актуальности темы, степени обоснованности положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9-14 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, а ее автор Журиков Руслан Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

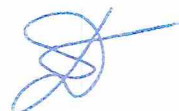
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева Института биомедицины (МБФ) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Шимановский Николай Львович 13.07.2016



117513, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д.1
rsmu@rsmu.ru; <https://rsmu.ru/>
Телефон: +7 (495) 434 03 29

Подпись доктора медицинских наук, профессор, член-корреспондента РАН Н.Л.Шимановского заверяю: ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), докт. мед. наук, доцент



О.М. Демина