

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России

Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
Б. Я. Алексеев
«28» июня 2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-
практической значимости диссертационной работы *Журикова Руслана
Владимировича «Спектр фармакологической активности и механизмы
действия 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиридина»*, представленной
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность темы диссертационного исследования

Онкологические заболевания остаются одной из ведущих причин смертности в глобальной структуре заболеваемости, что обуславливает необходимость постоянного поиска новых терапевтических стратегий. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2050 году летальность от злокачественных новообразований возрастёт на 77%, достигнув 35 миллионов случаев, что связано не только с демографическим старением и увеличением численности популяции, но и с изменением экспозиции к факторам риска, детерминированными социально-экономическими условиями и экологическим неблагополучием. В 2022 году около двух третей всех вновь зарегистрированных случаев и смертельных исходов были ассоциированы с десятью нозологическими формами рака.

Наиболее распространённым является рак лёгкого (12,4% от общего числа новых случаев; 2,5 млн), далее следуют рак молочной железы (2,3 млн случаев; 11,6%), колоректальный рак (1,9 млн; 9,6%), рак предстательной железы (1,5 млн; 7,3%) и рак желудка (970 тыс.; 4,9%).

Существующие подходы к лекарственной терапии, включая цитостатическую химиотерапию и таргетные препараты, нередко демонстрируют ограниченную эффективность, что обусловлено гетерогенностью онкогенных мутаций, вариабельностью метаболического профиля опухолевых клеток, их устойчивостью к апоптозу, а также гиперактивацией сигнальных путей, обеспечивающих пролиферативный потенциал. Это свидетельствует о маловероятности создания универсального противоопухолевого агента. Современные концепции иммунопатогенеза новообразований, значимости микроокружения опухоли и молекулярных механизмов регуляции опухолевого роста определили вектор развития онкофармакологии в сторону иммунотерапии. Вместе с тем, при T2-воспалении, вносящем существенный вклад в ускорение онкопрогрессии, применение ингибиторов иммунных контрольных точек зачастую не обеспечивает ожидаемого клинического ответа, что стимулирует разработку альтернативных подходов, в частности модуляцию активности цитокинов и блокаду ассоциированных с ними сигнальных каскадов, участвующих в опухолевой прогрессии. В данном контексте приоритетным направлением является поиск новых малотоксичных соединений с выраженным противоопухолевым и антиметастатическим действием, обладающих противовоспалительной активностью в отношении различных этиологических факторов и способных снижать уровень провоспалительных и проонкогенных цитокинов.

Таким образом, диссертационная работа Журикова Р.В., посвященная изучению спектра фармакологической активности и особенностей механизма действия 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина, является актуальной и представляет теоретический и практический интерес.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Р.В. Журикова использован комплекс современных экспериментальных методов и классических фармакологических моделей, что позволило получить новые значимые данные, расширяющие фундаментальные и прикладные аспекты онкофармакологии, иммунологии и воспалительной патологии. Полученные результаты создают предпосылки для разработки малотоксичных лекарственных средств с широким спектром фармакологической активности.

Проведены исследования противоопухолевой и антиметастатической активности. Установлена эффективность 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина, соответствующая критериям противоопухолевой активности, на трёх моделях солидных новообразований.

На модели меланомы В16 впервые определён индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) при 14-суточном внутрибрюшинном (в/б) введении основания 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина: в дозе 10 мг/кг ИИМ составил 72%, в дозе 25 мг/кг – 82,9%. Для солевой формы соединения при аналогичном режиме дозирования ИИМ достиг 75,8% и 92,3% соответственно. Комбинированное курсовое в/б введение основания и соли 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина с однократной инъекцией доксорубицина (4 мг/кг) обусловило выраженный антиметастатический эффект.

На модели аденокарциномы молочной железы Са755 впервые показано, что курсовое в/б введение основания соединения (25 мг/кг) в сочетании с двукратным введением гемцитабина (суммарная доза 150 мг/кг) обеспечивает торможение роста опухоли (ТРО) на уровне 79%. При применении солевой формы соединения в дозе 10 мг/кг в аналогичной схеме с гемцитабином ТРО составило 80%. Кроме того, на данной модели впервые выявлено, что введение соединения предотвращает развитие гемолитической анемии у мышей-опухоленосителей.

На модели аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ впервые установлено, что при 14-суточном пероральном введении основания

соединения в дозе 25 мг/кг ТРО на 21-е сутки эксперимента составило 74%, на 28-е сутки – 67%. При в/б введении солевой формы в дозе 10 мг/кг ТРО на 21-е сутки достигло 74%, на 28-е – 64%. Сочетанное применение основания (25 мг/кг) с доксорубицином (5 мг/кг) сопровождалось ТРО 92,7%, тогда как комбинация солевой формы (10 мг/кг) с доксорубицином обеспечила ТРО 91,6%.

В исследованиях противоаллергической активности впервые продемонстрировано, что реализация противоаллергического эффекта соединения, сопоставимого по эффективности с препаратом Эриус, сопровождается снижением летальности от анафилаксии. Механизм действия обусловлен уменьшением содержания в крови проаллергенных Т2-интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) и иммуноглобулина Е (IgE) у мышей, сенсibilизированных овальбумином.

В исследованиях противовоспалительной и анальгетической активности на модели адьювантного артрита впервые выявлены анальгетические свойства 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина. Показано, что данное соединение восстанавливает двигательную активность животных, уменьшает выраженность воспалительного процесса в пораженных конечностях на ранних сроках наблюдения и способствует повышению концентрации гемоглобина в крови.

В ходе исследования молекулярных механизмов действия впервые установлено, что 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидин является неселективным ингибитором циклооксигеназ ЦОГ-1 и ЦОГ-2. На модели ПАФ-индуцированного отёка у крыс получены данные, свидетельствующие о вероятном влиянии соединения на липоксигеназный путь воспаления.

В исследованиях влияния 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина на цитотоксичность и клеточный цикл с использованием клеточной линии Jurkat впервые показано, что солевая форма соединения в концентрации 10^{-4} М уменьшает долю клеток в S-фазе клеточного цикла и увеличивает долю

клеток в G₁-фазе. При этом установлено отсутствие генотоксических свойств у исследуемого соединения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширено представление о спектре фармакологической активности 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина. На опухолевых моделях выявлено антиметастатическое, противоопухолевое и гематопротекторное действие 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина. На модели системной анафилаксии показано, что 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидин обладает противоаллергенным действием, обусловленным снижением концентрации IgE и T2-цитокинов. Изучены отдельные механизмы противоаллергического, противовоспалительного и противоопухолевого действия 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина, показано, что он не обладает генотоксичностью. 2-Изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидин в виде соли (СНК-578) обладает широким спектром фармакологической активности и поликомпонентным механизмом действия, является перспективным для дальнейшего углубленного изучения механизмов его действия на T2 воспаление и возможного применения в качестве средства, дополняющего противоопухолевую химиотерапию.

Степень достоверности диссертационной работы

Полученные автором результаты подвергнуты критическому анализу и интерпретированы в контексте современных представлений о полифункциональности и плеiotропных эффектах производных пиримидина, освещённых в актуальной научной литературе. В ходе работы результаты исследования были корректно обработаны с применением статистических методов, используемых в медико-биологических исследованиях. Интерпретация полученных результатов обоснована, выводы доказательны.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа Журикова Руслана Владимировича 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 диссертационной 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, проанализированы роль хронического воспаления при развитии рака, влияние провоспалительных цитокинов на ключевые параметры онкогенного процесса, включая устойчивость раковых клеток к апоптозу, усиление пролиферации и метастазирования. Рассмотрен механизм действия основных проаллергенных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 при T2 воспалении и их роль при онкологических заболеваниях. Проанализированы данные об использовании экспериментальных моделей солидных опухолей и механизмы ингибирования гемолитической анемии.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны методы исследования и техника постановки экспериментов для выполнения поставленных задач. Исследуемые соединения сравнивались и вводились с препаратами, используемыми и для валидации опухолевых моделей: доксорубицин, гемцитабин; моделей воспаления: эриус и диклофенак. Работа по изучению противоопухолевой активности проведена на 3-х экспериментальных моделях солидных опухолей: меланомы В-16, аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ, а также аденомы молочной железы Ca755 с оценкой влияния на гематологические показатели животных-опухоленосителей. Было исследовано влияние 2-изобутил-4,6-диметил-5-

оксипиримидина и доксорубицина на клеточный цикл на модели Т-лимфобластной лейкемии Jurkat.

На модели общей системной анафилаксии к овальбумину в опытах на мышцах линии BALB/с, был изучен механизм противоаллергенного действия производных 5-оксипиримидина. Противовоспалительное действие производных 5-оксипиримидина различного генеза было изучено при изучении действия на активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в бесклеточной системе COX Colorimetric Inhibition Screening Assay Kit.

В главе 3 «Результаты исследований» полученные результаты подтверждены таблицами и графиками и проанализированы.

При обсуждении результатов исследований были сделаны выводы, которые обоснованы полученными результатами. Статистический анализ полученных данных проведён с использованием современных и адекватных методов статистики.

Автореферат в логической последовательности отражает основное содержание диссертационной работы.

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: п. № 2; п. № 5; п. № 6.

Полнота публикаций по теме диссертационной работы

Основные научные результаты представлены в 11 научных работах: 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и 5 тезисах в материалах научных съездов и конференций.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

В диссертационной работе на опухолевых моделях выявлено антиметастатическое, противоопухолевое и гематопротекторное действие 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина. На модели системной анафилаксии показано, что соединение обладает противоаллергическим действием. Изучены отдельные механизмы противоаллергического, противовоспалительного и противоопухолевого действия 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина, показано, что он не обладает генотоксичностью. Все вышеуказанное может служить основанием для дальнейшего изучения данного соединения в качестве дополнительного лекарственного средства при фармакотерапии онкологических заболеваний. Результаты могут быть использованы для поиска малотоксичных, эффективных лекарственных средств с противоопухолевой активностью, обладающих широким спектром фармакологического действия.

Замечания и вопросы по диссертации

Диссертационная работа Р.В. Журикова не вызывает принципиальных возражений и заслуживает положительной оценки. Вместе с тем, в ходе ознакомления с диссертацией был выявлен ряд замечаний, которые носят рекомендательный характер и направлены на совершенствование последующих исследований автора.

1. Стилистические и технические погрешности.

В тексте работы, в частности, в разделе «Научная новизна» и в главе 2, встречаются технические и стилистические огрехи, снижающие общее впечатление от представленных результатов. К их числу относятся формулировки типа «Модель злокачественной перевиваемой опухоли меланомы», «Модель злокачественной перевиваемой опухоли аденокарциномы», «Животным вводили в левую лапу» и т.п.

2. Формулировка положений, выносимых на защиту.

Положения, выносимые на защиту, представлены не в виде завершенных утверждений, а в форме заголовков разделов. Это снижает их смысловую нагрузку и затрудняет восприятие ключевых научных результатов.

3. Методические неточности.

С. 60: «Забой животных осуществляли смещением шейных позвонков». Очевидно, автор имел в виду один из гуманных методов эвтаназии, одобренных Биоэтической комиссией.

С. 69: «Двухнедельное введение СНК-411 per os». Вряд ли мыши соглашались принимать перорально исследуемые вещества. Вероятно, речь идет о внутрижелудочном введении с использованием зонда, что следовало бы отразить в тексте.

4. Отсутствие сопоставления с токсическими дозами.

Существенным пробелом в изложении результатов является отсутствие сравнительного анализа использованных в работе доз с токсическими показателями исследуемых веществ. Включение такой информации позволило бы наглядно продемонстрировать приближение данной разработки к этапу доклинических исследований и существенно усилило бы практическую значимость диссертационной работы.

Вместе с тем, перечисленные недостатки не являются принципиальными и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы. Высказанные замечания призваны оказать помощь автору в дальнейшей научной деятельности и подготовке публикаций.

Заключение

Диссертационная работа Журикова Руслана Владимировича «Спектр фармакологической активности и механизмы действия 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина», представленная 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 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в действующей редакции), 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.

Диссертационная работа была рассмотрена, обсуждена, а отзыв о научно-практической значимости одобрен на заседании лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 16 от «27» июля 2026 года).

Заведующая лабораторией радиационной фармакологии
МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, доктор биологических наук  М.В. Филимонова

Подпись д.б.н. М.В. Филимоновой *(заверено)*

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
канд. биол. наук  Жарова Е.П.

Контактная информация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4, тел. +7(495) 150-11-22, e-mail: contact@nmicr.ru, сайт: www.mnmoi.nmicr.ru