



## МЕХАНИЗМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНОГО 5-ОКСИПИРИМИДИНА СНК-578 (2-ИЗОБУТИЛ- 4,6-ДИМЕТИЛ-5-ОКСИПИРИМИДИН ГИДРОХЛОРИДА)

Р.В. Журиков\*, Л.Ф. Зайнуллина, Л.П. Коваленко, Л.Г. Колик, В.Л. Дорофеев

*ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных  
и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»  
125315, Российская Федерация, Москва, ул. Балтийская, 8*

Согласно данным литературы, экспрессия циклооксигеназы-2 (COX-2) в опухолевых клетках приводит к избыточной выработке простагландина-2 (PGE2), ускорению канцерогенеза и снижению выживаемости, формируя иммуносупрессивное микроокружение опухоли. Ингибиторы COX (в т.ч. аспирин и целекоксиб) могут усиливать положительную реакцию на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек, а сигнал COX-2/PGE2 является перспективной мишенью при иммунотерапии рака. В настоящей работе проведена оценка способности производного 5-оксипиримидина СНК-578 ингибировать активность изоформ COX в бесклеточной системе. При анализе активности COX-1 и COX-2 было обнаружено, что производное 5-оксипиримидина СНК-578 является неселективным ингибитором COX-1 и COX-2. Полученные результаты позволяют предполагать, что одним из механизмов поликомпонентного противоопухолевого действия производных 5-оксипиримидина является COX-опосредованная противовоспалительная активность данных соединений.

**Ключевые слова:** циклооксигеназа, COX, воспаление, 5-оксипиримидины

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Журиков Р.В., Зайнуллина Л.Ф., Коваленко Л.П., Колик Л.Г., Дорофеев В.Л. Механизм противовоспалительного действия производного 5-оксипиримидина СНК-578 (2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидин гидрохлорида). *Биомедицина*. 2026;22(1):99–104. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-99-104>

Принята 15.08.2025

Принята после доработки 15.12.2025

Опубликована 30.04.2026

## MECHANISM BEHIND ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF 5-OXYPYRIMIDINE DERIVATIVE SNK-578 (2-ISOBUTYL- 4,6-DIMETHYL-5-OXYPYRIMIDINE HYDROCHLORIDE)

Ruslan V. Zhurikov\*, Liana F. Zainullina, Larisa P. Kovalenko,  
Larisa G. Kolik, Vladimir L. Dorofeev

*Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical  
and Pharmaceutical Technologies  
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8*

Literature data indicate that cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in tumor cells leads to excessive production of prostaglandin E2 (PGE2), which accelerates carcinogenesis and reduces survival rates by creating an immunosuppressive tumor microenvironment. The present study evaluated the ability of the 5-oxypyrimidine derivative SNK-578 to inhibit COX isoform activity in a cell-free system. The analysis of COX-1 and COX-2 activities revealed that SNK-578 is a non-selective inhibitor of both iso-

forms. These results suggest that COX-dependent anti-inflammatory activity is one of the mechanisms underlying the multicomponent antitumor effect of 5-oxypyrimidine derivatives.

**Keywords:** cyclooxygenase, COX, inflammation, 5-oxypyrimidines

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Zhurikov R.V., Zainullina L.F., Kovalenko L.P., Kolik L.G., Dorofeev V.L. Mechanism Behind Anti-Inflammatory Effect of 5-Oxypyrimidine Derivative SNK-578 (2-Isobutyl-4,6-Dimethyl-5-Oxypyrimidine Hydrochloride). *Journal Biomed.* 2026;22(1):99–104. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-99-104>

Submitted 15.08.2025

Revised 15.12.2025

Published 30.04.2026

## Введение

В отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» был проведен скрининг оригинальных производных 3-оксипиридина и 5-оксипиридина, в результате которого было отобрано малотоксичное соединение СНК-411 (2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиридин, патент RU2518889, 10.06.2014) с выраженным иммунофармакологическим, противоопухолевым и антиметастатическим действием. В связи с низкой растворимостью было синтезировано соединение СНК-578 (2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиридина гидрохлорид, патент RU2686672, 30.04.2019), для которого в скрининговых исследованиях было обнаружены выраженные противоопухолевые, противовоспалительные и противоаллергенные эффекты. На соединение СНК-578 получен евразийский патент № 041226 от 28.09.2022.

У СНК-578 на моделях острого экссудативного воспаления на карагинан и конканавалин А в опытах на крысах и мышах определили выраженные противовоспалительные свойства, сопоставимые с диклофенаком [1]. В связи с этим было высказано предположение о влиянии производных 5-оксипиридина на циклооксигеназный путь воспаления. В настоящее время установлено, что 20–25% всех онкологических заболеваний возникает в связи с хроническими инфекциями и хроническим воспа-

лением, которое характеризуется высокой концентрацией провоспалительных и проонкогенных цитокинов в микроокружении опухоли [7, 8]. Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, определена важная роль экспрессии COX-2 в возникновении злокачественных опухолей пищевода, толстой кишки, легких, молочной железы, кожи. Нестероидные противовоспалительные средства уменьшают воспалительный процесс у онкологических больных, который сопровождается усилением экспрессии циклооксигеназ, увеличением продукции провоспалительных цитокинов, усилением ангиогенеза и пролиферации опухолевых клеток [5, 6]. Неселективные ингибиторы циклооксигеназы и селективные ингибиторы COX-2 снижают риск рецидива и смертности от рака молочной железы, желудочно-кишечного тракта и других злокачественных новообразований [3, 4].

**Цель работы** — оценить способность производного 5-оксипиридина ингибировать активность изоформ циклооксигеназы.

## Материалы и методы

В работе использовали следующие реактивы: набор COX Colorimetric Inhibition Assay Kit (№ 70150), диметилсульфоксид (DMSO), SC-560 (селективный ингибитор COX-1) и DUP-697 (селективный ингибитор COX-2), тетраметилфенилендиамин (TMPD), реагент

Вурстера, арахидоновая кислота (“Cayman Chemical”, США). Детекцию результатов проводили на спектрофотометре Varioskan LUX (“Thermo Fisher Scientific”, США) при длине волны 545 нм. СНК-578 растворяли в воде, СНК-411 растворяли в воде с добавлением DMSO.

Анализ данных проводили по инструкции производителя. После нормализации значений процент ингибирования рассчитывали по формуле (100% начальная активность — ингибиторы) / 100% начальная активность. 100% начальная активность соответствовала контрольной группе для СНК-578 (дистиллированная вода). Вычисляли  $IC_{50}$  (концентрацию ингибитора, снижающую активность фермента на 50%) и рассчитывали индекс селективности.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 13.5. Проверка на нормальность распределения проводилась с применением критерия Шапиро—Уилка. Оценку гомогенности дисперсий проводили по тесту Левена. Значимость влияния факторов при гомогенной диспер-

сии определяли с помощью дисперсионного анализа ANOVA, с последующим сравнением с контрольной группой по тесту Даннетта. Результаты считали статистически значимыми при значении  $p \leq 0,05$ .

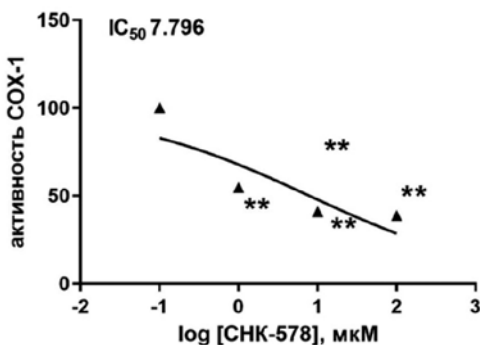
## Результаты и их обсуждение

Метод определения изоэнзим-специфического ингибирования COX-1 и COX-2 основан на реакции превращения арахидоновой кислоты в нестабильный простагландин G2 (PGG2). PGG2 реагирует с флуоресцентным субстратом (ADHP), превращая последний в резорурфин с высокой флуоресцентной активностью.

Активность фермента проверяли с помощью ингибиторов COX-1 и COX-2, поставляемых в наборе. При концентрации, равной  $IC_{50}$ , данные вещества показали ~50% ингибирования ферментов:

SC-560 (кат. № 760159 — ингибитор COX-1,  $IC_{50}=5\text{нМ}$ ) — % ингибирования =  $54,38 \pm 0,62$ ;

DuP-697 (кат. № 760158 — ингибитор COX-2,  $IC_{50}=25\text{нМ}$ ) — % ингибирования =  $57,38 \pm 8,23$ .



**Рис. 1.** Концентрационно-зависимое ингибирование активности COX-1 производным 5-оксипириимидина СНК-578.  
**Примечания:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой, однофакторный дисперсионный анализ с последующим тестом по Даннетту. Группа контроля — 0 мкМ СНК-578 (соответствует 100% начальной активности). Каждая точка на графике представляет среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение,  $n=3$ .

**Fig. 1.** Concentration-dependent inhibition of COX-1 activity by the 5-oxypyrimidine derivative SNK-578.

**Notes:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  compared to control (one-way ANOVA followed by Dunnett's post-hoc test). Control group — 0  $\mu\text{M}$  SNK-578 (represents 100% of the initial activity). Each point on the graph represents the mean  $\pm$  standard deviation,  $n=3$ .

СНК-578 изучали в концентрациях 1–10–100 мкМ.

Согласно полученным данным трех экспериментов, СНК-578 ингибирует 50% активности COX-1 при 27,5 и 7,796 мкМ соответственно (рис. 1).

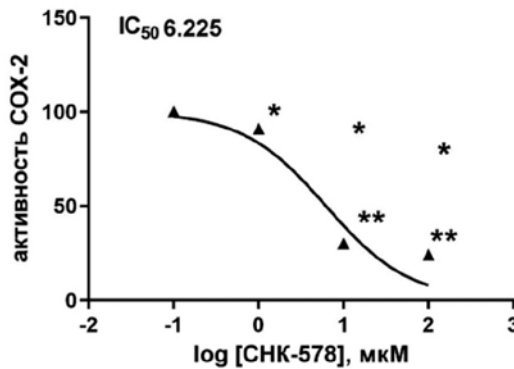
В аналогичных экспериментальных условиях СНК-578 ингибирует 50% активности COX-2 при 6,225 мкМ (рис. 2).

При анализе селективности в отношении изоформ фермента обнаружено, что производное 5-оксипиримидина СНК-578 обладает равнозначной ингибирующей активностью COX-1 и COX-2 (табл.).

Таким образом, в бесклеточной системе доказано наличие ингибирующего действия соединения в отношении активности ферментов COX-1 и COX-2, определена концентрационная зависимость действия СНК-578 на активность фермента, расчи-

тана селективность ингибирования изоформ фермента COX.

В наших предыдущих исследованиях на моделях рака шейки матки РШМ-5 и карциномы легкого Lewis СНК-578 обладал выраженными противоопухолевыми свойствами и снижал концентрации проонкогенных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, и ИЛ-17А в сыворотках крови мышей-опухоленосителей линий СВА/лас и С57BL/6 [2, 3]. Ингибирующее действие СНК-578 в отношении активности ферментов COX-1 и COX-2 объясняет выраженность его противовоспалительного действия, сопоставимого на моделях воспаления на конканавалин А и каррагинан с диклофенаком в опытах на мышах и крысах, и является еще одним свойством его поликомпонентного механизма действия.



**Рис. 2.** Концентрационно-зависимое ингибирование активности COX-2 производным 5-оксипиримидина СНК-578.

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой, однофакторный дисперсионный анализ с последующим тестом по Даннетту. Группа контроля — 0 мкМ СНК-578 (соответствует 100% начальной активности). Каждая точка на графике представляет среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение,  $n=3$ .

**Fig. 2.** Concentration-dependent COX-2 inhibition by the 5-oxypyrimidine derivative SNK-578.

**Notes:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  compared to control (one-way ANOVA followed by Dunnett's post-hoc test). Control group — 0  $\mu\text{M}$  SNK-578 (represents 100% of the initial activity). Each point on the graph represents the mean  $\pm$  standard deviation,  $n=3$ .

**Таблица.** Селективность ингибирования изоформ COX-2/COX-1

**Table.** Selectivity of COX-2/COX-1 inhibition

Соединение	$\text{IC}_{50} \text{ COX-1}, \text{ мкМ}$	$\text{IC}_{50} \text{ COX-2}, \text{ мкМ}$	COX-2/COX-1 индекс
СНК-578	7,796	6,225	0,80

## Заключение

Таким образом, нами было показано, что производное 5-оксипириимидина СНК-578 ингибирует СОХ-1 и СОХ-2, являясь неселективным ингибитором циклооксигеназ. В целом полученные результаты

позволяют предполагать, что одним из механизмов поликомпонентного противоопухолевого действия производных 5-оксипириимидина, в частности СНК-578, является СОХ-опосредованная противовоспалительная активность.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Коваленко Л.П., Коржова К.В., Никитин С.В. Противоаллергенная и противовоспалительная активность производных 5-оксипириимидина (СНК-411 и СНК-578). *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(10):9–12. [Kovalenko L.P., Korzhova K.V., Nikitin S.V. Proti-voallergennaya i protivovospalitel'naya aktivnost' proizvodnykh 5-oksupirimidina (SNK-411 i SNK-578) [Antiallergic and antiinflammatory activity of 5-hydroxypyrimidine derivatives] (SNK-411 and SNK-578). *Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(10):9–12. (In Russian)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-10-9-12.
2. Коваленко Л.П., Коржова К.В., Зайнуллина Л.Ф., Никитин С.В., Иванова Е.А., Журиков Р.В. Влияние производных 5-оксипириимидина на рост опухоли и содержание интерлейкинов в сыворотке крови самок мышей линии СВА с раком шейки матки (РШМ-5). *Биомедицинская химия*. 2021;67(2):158–161. DOI: 10.18097/pbmc20216702158. [Kovalenko L.P., Korzhova K.V., Zainullina L.F., Nikitin S.V., Ivanova E.A., Zhurikov R.V. Vliyanie proizvodnykh 5-oksupirimidina na rost opukholi i sodержanie interleikinov v sыворотке крови samok mishei linii СВА s rakom sheiki матки (RSHM-5) [Effect of 5-hydroxypyrimidine derivatives on tumor growth and cytokine concentration in blood serum of female CBA mice with cervical cancer (RSHM-5)]. *Biomedical Chemistry*. 2021;67(2):158–161. (In Russian)]. DOI: 10.18097/pbmc20216702158.
3. Коваленко Л.П., Коржова К.В., Никитин С.В., Иванова Е.А., Журиков Р.В. Коррекция уровня сывороточных проонкогенных цитокинов и метастазирования производными 5-оксипириимидина и доксорубицином после удаления первичного опухолевого узла у мышей с метастазирующим раком лёгкого LLC. *Биомедицинская химия*. 2023;69(1):39–45. DOI: 10.18097/PBMC20236901039. [Kovalenko L.P., Korzhova K.V., Nikitin S.V., Ivanova E.A., Zhurikov R.V. Korrektsiya urovnya sывороточnykh proonkogennykh tsitokinov i metastazirovaniya proizvodnyimi 5-oksupirimidina i doksorubitsinom после udaleniya pervichnogo opukholevogo uzla u mishei s metastaziruyushim rakom legkogo LLC [Correction of serum prooncogenic cytokines and metastases by 5-hydroxypyrimidine derivatives and doxorubicin after removal of a primary tumor node in mice with the Lewis lung epidermoid carcinoma]. *Biomedical Chemistry*. 2023;69(1):39–45. (In Russian)]. DOI: 10.18097/PBMC20236901039.
4. Колядина И.В., Поддубная И.В., Рошин Е.М., Комов Д.В., Ожерельев А.С., Ориновский М.Б. Роль экспрессии циклооксигеназы-2 в прогнозе рака молочной железы. *Медицинский альманах*. 2010;3(12):53–55. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Roshin E.M., Komov D.V., Ozheliev A.S., Orinovskiy M.B. Rol' ekspresii cyclooxigenazy-2 v prognoze raka molochnoy zhelezy [The role of expression of cyclooxygenase-2 in the prognosis of breast cancer]. *Medical Almanac*. 2010;3(12):53–55. (In Russian)].
5. Савельева О.Е., Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Денисов Е.В., Исаева А.В. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(3):65–78. [Savelieva O.E., Perelmutter V.M., Tashireva L.A., Denisov E.V., Isaeva A.V. Vospalenie kak terapevticheskaya mishen pri kompleksnom lechenii zlokachestvennykh opukholei [Inflammation as a therapeutic target in the complex treatment of malignant tumors]. *Siberian J. of Oncology*. 2017;16(3):65–78. (In Russian)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78.
6. Сергеева Н.С., Свиридова И.К., Кувшинова Е.А. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на канцерогенез. *Онкология. Журнал им П.А. Герцена*. 2015;4:72–73. [Sergeeva N.S., Sviridova I.K., Kuvshinova E.A. Vliyanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv na kancerogenez [Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on carcinogenesis]. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2015;4:72–73. (In Russian)]. DOI: 10.17116/onkolog20154472-74.
7. Galdiero M.R., Marone G., Mantovani A. Cancer inflammation and cytokines. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2018;10(8):a0228662. DOI: 10.1101/cshperspect.a0228662.
8. Tilsed C.M., Fisher S.A., Novak A.K., Lake R.A., Lesterhuis W.J. Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. *Front. Oncol.* 2022;12:960317. DOI: 10.3389/fonc.2022.960317.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Журиков Руслан Владимирович\***, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;  
**e-mail:** [zhurikov\\_rv@academpharm.ru](mailto:zhurikov_rv@academpharm.ru)

**Ruslan V. Zhurikov\***, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;  
**e-mail:** [zhurikov\\_rv@academpharm.ru](mailto:zhurikov_rv@academpharm.ru)

**Файзуллина Лиана Фанзиловна**, к.б.н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;  
**e-mail:** [zainullina\\_lf@academpharm.ru](mailto:zainullina_lf@academpharm.ru)

**Liana F. Zainullina**, Cand. Sci. (Biol.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;  
**e-mail:** [zainullina\\_lf@academpharm.ru](mailto:zainullina_lf@academpharm.ru)

**Коваленко Лариса Петровна**, д.б.н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;  
**e-mail:** [kovalenko\\_lp@academpharm.ru](mailto:kovalenko_lp@academpharm.ru)

**Larisa P. Kovalenko**, Dr. Sci. (Biol.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;  
**e-mail:** [kovalenko\\_lp@academpharm.ru](mailto:kovalenko_lp@academpharm.ru)

**Коллик Лариса Геннадьевна**, д.б.н., проф., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;  
**e-mail:** [kolik\\_lg@academpharm.ru](mailto:kolik_lg@academpharm.ru)

**Larisa G. Kolik**, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;  
**e-mail:** [kolik\\_lg@academpharm.ru](mailto:kolik_lg@academpharm.ru)

**Дорофеев Владимир Львович**, д.ф.н., проф., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;  
**e-mail:** [dorofeev\\_vl@academpharm.ru](mailto:dorofeev_vl@academpharm.ru)

**Dorofeev L. Vladimir**, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;  
**e-mail:** [dorofeev\\_vl@academpharm.ru](mailto:dorofeev_vl@academpharm.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author