



Влияние 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина гидрохлорида с противоопухолевой активностью на фазы клеточного цикла на модели Jurkat

Журиков Р. В.¹, Соколовская А. А.², Коваленко Л. П.¹, Колик Л. Г.¹

¹ ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» Москва, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Одним из этапов при изучении новых противоопухолевых средств является определение способности блокировать фазы клеточного цикла для позиционирования при химиотерапии. Гидрохлорид 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина (CHK-578) обладает противоопухолевой и антиметастатической активностью на моделях карциномы лёгкого Lewis и меланомы B16.

Цель. Оценка влияния CHK-578 в сравнении с доксорубицином (ДОКС) на фазы клеточного цикла клеток Jurkat.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на клетках линии Jurkat (клеточная линия лимфобластного лейкоза). После 24- и 48-часовой инкубации с ДОКС (10^{-5} М) или CHK-578 (10^{-4} М и 10^{-5} М) клетки окрашивали раствором йодистого пропидия с RNКазой А с последующим определением количества клеток с помощью проточной цитометрии.

Результаты. При культивировании в течение 48 ч клеток Jurkat с ДОКС или CHK-578 (10^{-4} М) выявлено увеличение доли клеток, находящихся в G1 фазе клеточного цикла, и уменьшение доли клеток в S фазе.

Выводы. На культуре клеток линии Jurkat установлено, что CHK-578, подобно ДОКС, действует на синтез ДНК в S фазе клеточного цикла. Полученные данные подтверждают возможность усиления противоопухолевого действия при совместном применении CHK-578 и ДОКС, ранее зарегистрированного в модельных опытах *in vivo*.

Ключевые слова: 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидин; клеточный цикл; доксорубицин; Jurkat

Для цитирования:

Журиков Р. В., Соколовская А. А., Коваленко Л. П., Колик Л. Г. Влияние 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина гидрохлорида с противоопухолевой активностью на фазы клеточного цикла на модели Jurkat. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):20–24. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-20-24>. EDN: QBBIQY

Поступила: 04.01.2026. **В доработанном виде:** 04.02.2026. **Принята к печати:** 12.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Effect of 2-isobutyl-4,6-dimethyl-5-oxypyrimidine hydrochloride with antitumor activity on the cell cycle phases in the Jurkat model

Ruslan V. Zhurikov¹, Alisa A. Sokolovskaya², Larisa P. Kovalenko¹, Larisa G. Kolik¹

¹ Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

² Institute of General Pathology and Pathophysiology

Abstract

Introduction. Evaluating the ability of novel antitumor compounds to arrest specific phases of the cell cycle is a key step in their preclinical characterization for chemotherapeutic application. The synthesized compound 2-isobutyl-4,6-dimethyl-5-oxypyrimidine in salt (CHK-578) form, have demonstrated antitumor and antimetastatic efficacy in models of Lewis lung carcinoma and B16 melanoma.

Objective. To evaluate the effects of CHK-578 in comparison with doxorubicin (DOX) on the cell cycle phases of Jurkat cells.

Materials and Methods. Experiments were conducted on Jurkat cell line (a lymphoblastic leukemia cell line). After 24- and 48-hour incubation with DOX (10^{-5} M) or CHK-578 (10^{-4} M and 10^{-5} M), the cells were stained with a propidium iodide solution containing RNase A, followed by cell quantification using flow cytometry.

Results. Culturing Jurkat cells with DOX or CHK-578 (10^{-4} M) for 48 hours revealed an increase in the proportion of cells in the G₁ phase of the cell cycle and a decrease in the proportion of cells in the S phase.

Conclusions. Using the Jurkat cell line culture, it was established that CHK-578, similar to DOX, affects DNA synthesis in the S phase of the cell cycle. The obtained data confirm the possibility of enhancing the antitumor effect with the combined use of CHK-578 and DOX, which was previously observed *in vivo* model experiments.

Keywords: 2-isobutyl-4,6-dimethyl-5-oxypyrimidine; cell cycle; doxorubicin; Jurkat

For citations:

Zhurikov RV, Sokolovskaya AA, Kovalenko LP, Kolik LG. Effect of 2-isobutyl-4,6-dimethyl-5-oxypyrimidine hydrochloride with antitumor activity on the cell cycle phases in the Jurkat model. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):20–24. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-20-24>. EDN: QBBIQY

Received: 04.01.2026. **Revision received:** 04.02.2026. **Accepted:** 12.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в период с 2022 по 2045 г. число диагностированных онкологических заболеваний во всём мире вырастет на 55 % — примерно с 19,9 миллиона случаев рака в 2022 г. до 30,9 миллиона случаев в 2045 г. По мере роста заболеваемости смертность от злокачественных новообразований может возрасти до 16,6 миллиона человек к 2045 г. Очевидно, что важнейшим направлением современной фармакологии является повышение эффективности, снижение токсичности известных препаратов и разработка новых подходов к лечению рецидивирующих онкологических заболеваний за счёт поиска оригинальных соединений с противоопухолевой активностью.

Одной из характеристик механизма действия противоопухолевых средств считается их способность действовать на разные фазы клеточного цикла, основными из которых являются: фаза G1 занимает от 4 до 24 часов (ч), фаза S — фаза синтеза ДНК, которая продолжается 10–20 ч. Фаза G2 считается предмитотической, которая длится от 2 до 10 ч, следующей фазой клеточного цикла является митоз (M) — 0,5–1 ч, далее следует стадия покоя (G0). Специфичность повреждения ДНК к фазе клеточного цикла, по-видимому, является предиктором фазы остановки роста в клеточном цикле [1].

Для антрациклинового антибиотика доксорубицина выявлено несколько механизмов цитотоксического действия, основными из которых являются интеркаляция ДНК, ингибирование топоизомеразы II, что приводит к разрыву двухцепочечной ДНК [2, 3], образование свободных радикалов и окислительный стресс, а также повреждение мембран [4]. Существует зависимость цитотоксического действия доксорубицина от концентрации и продолжительности его применения, блокирование клеточного цикла опухолевых клеток достигает максимума в течение S фазы и митоза, при этом ингибирование регистрировали также при переходе G2/M [5, 6].

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» синтезирован гидрохлорид 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина (СНК-578) [7]. СНК-578 обладает противоопухолевой, противовоспалительной и антиметастатической активностью на моделях карциномы лёгкого Lewis (LLC) и меланомы B16, наиболее выраженной при совместном введении с доксорубицином [8, 9]. При совместном введении с гемцитабином СНК-578 препятствуют угнетению кроветворения и увеличивают продолжительность жизни у мышей с аденокарциномой Ca755 [10].

Цель исследования / Objective

Целью настоящей работы является оценка влияния гидрохлорида 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина (СНК-578) в сравнении с доксорубицином на фазы клеточного цикла клеток Jurkat.

Материалы и методы / Materials and methods

Культивирование клеток

Клетки линии Jurkat (Т-лимфобластная лейкемия человека) из клеточного банка ФГБНУ «НИИ Общей патологии и патофизиологии» размораживали и культивировали с соблюдением условий стерильности в полной питательной среде RPMI-1640 с глутамином («ПанЭко», Россия), 10 % эмбриональной сыворотки телят («Биолот», Россия), подвергнутой инактивации в течение 30 мин при температуре 56 °С, с добавлением 500 мкл раствора гентамицина («ПанЭко», Россия) и аминокислот для среды RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) в полуоткрытой системе при температуре 37 °С в атмосфере 5 % CO₂ до получения необходимого количества клеток. Для постановки эксперимента использовали культуры, которые содержали 95 % и более жизнеспособных лимфобластных клеток линии Jurkat. Оценку данного параметра проводили методом микроскопии (микроскоп Nikon Eclipse E200, Япония), используя 0,4 % раствор трипанового синего (Serva, США).

Препараты и соединения

Соединение СНК-578 (субстанция, гидрохлорид 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина), хорошо растворимое в воде, синтезировано в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Противоопухолевой препарат доксорубицин (субстанция доксорубицина гидрохлорида, ДОКС, Sigma-Aldrich, США).

Дизайн исследования

Клетки были разделены на группы: интактная культура клеток и культуры клеток с добавлением исследуемых веществ. Клетки в питательной среде вносили на 12-луночный планшет по 300000 клеток в каждую лунку. Далее в лунки вносили ДОКС в концентрации 10⁻⁵ М в виде раствора в среде или СНК-578 в концентрации 10⁻⁴ М или 10⁻⁵ М в виде раствора в среде и помещали в CO₂-инкубатор на 24 ч и 48 ч. Выбор концентрации ДОКС и СНК-578 основан на данных литературы и ранее проведённых исследованиях [11–13]. Каждая группа дублировалась и эксперимент повторяли дважды. После инкубации клетки дважды отмывали 0,01 М натрий-фосфатным буфером (рН = 7,4) и фиксировали в 70 % охлаждённом этаноле. На следующий день после фиксации клетки центрифугировали 5 минут с ускорением 220 RCF, сливали надосадочную жидкость и вносили по 500 мкл раствора йодистого пропидия

с РНКазой А («BioInnlabs», Россия), после чего оставляли в темном месте на окрашивание в течение 30 мин. После окрашивания записывали по 25000 событий на пробу на проточном цитометре BD FACSCanto II. Анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения FlowJo 10.5.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statistica 13.5. При расчёте использовалась сумма данных обоих экспериментов: на каждую точку получилось по 8 наблюдений (2 эксперимента и в каждом по 4 наблюдения). Все регистрируемые характеристики представлены в таблицах в виде среднего и стандартного отклонения ($\text{Mean} \pm \text{SD}$). Проверка на нормальность распределения проводилась с применением критерия Шапиро–Уилка. Оценку гомогенности дисперсий проводили по Левену. Значимость влияния факторов при гомогенной дисперсии определялась с помощью дисперсионного анализа ANOVA, с последующей обработкой методом множественных сравнений по Тьюки.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Для исследования действия доксорубина и СНК-578 на разные фазы клеточного цикла клетки культуры Jurkat были разделены на 4 группы:

1. Культура клеток интактная;
2. Культура клеток с добавлением ДОКС в концентрации 10^{-5} М;

3. Культура клеток с добавлением СНК-578 в концентрации 10^{-4} М;

4. Культура клеток с добавлением СНК-578 в концентрации 10^{-5} М.

По результатам экспериментов установлено, что культивирование клеток культуры Jurkat с доксорубином и СНК-578 в течение 24 ч (табл. 1) не приводит к изменению клеточного цикла по сравнению с интактным контролем.

При культивировании клеток в течение 48 ч под действием доксорубина в концентрации 10^{-5} М и СНК-578 концентрации 10^{-4} М статистически значимо увеличивается доля клеток, находящихся в G1 фазе клеточного цикла, и уменьшается доля клеток, находящихся в S фазе клеточного цикла (табл. 2).

Острый Т-клеточный лимфобластный лейкоз, относящийся к заболеваниям системы кроветворения, на долю которого приходится примерно 15 % случаев острого лимфобластного лейкоза у детей и 25 % у взрослых, отличается агрессивностью и устойчивостью к химиотерапии [11, 12]. Линия лимфобластоидных клеток человека Jurkat, выделенная из Т-лимфоцитов периферической крови, используется в качестве модельной системы для изучения апоптотической гибели клеток при остром Т-клеточном лейкозе в ответ на противоопухолевую терапию, а также для изучения различной чувствительности к цитостатическому действию [13, 14]. Согласно данным литературы, при обработке доксорубином

Таблица 1

Влияние доксорубина и СНК-578 на клеточный цикл при инкубации в течение 24 ч

Table 1

The effect of doxorubicin and СНК-578 on the cell cycle after 24-h incubation

Группа, n = 8	G1, %	S, %	G2, %	M, %
Контроль	50,63±6,98	33,85±3,33	10,51±5,3	3,42±1,96
Доксорубин 10^{-5} М	51,50±7,81	35,65±7,78	8,47±0,36	4,48±0,94
СНК-578 — 10^{-4} М	50,40±7,16	35,50±4,69	9,98±3,94	3,17±1,79
СНК-578 — 10^{-5} М	50,58±7,24	35,18±3,88	9,91±4,84	3,02±1,49

Примечание: n — число наблюдений.
Note: n is the number of observations.

Таблица 2

Влияние доксорубина и СНК-578 на клеточный цикл при инкубации в течение 48 ч

Table 2

The effect of doxorubicin and СНК-578 on the cell cycle after 48-h incubation

Группа, n = 8	G1, %	S, %	G2, %	M, %
Контроль	53,50±3,27	28,33±2,61	11,37±3,36	6,80±5,75
Доксорубин 10^{-5} М	67,25 ±1,92 ^{a*}	18,61±1,44 [*]	9,71±2,05	4,43±2,67
СНК-578 — 10^{-4} М	59,85±2,25 [*]	20,75±2,05 [*]	12,72±4,4	7,68±5,46
СНК-578 — 10^{-5} М	55,40±3,24	26,90±3,33	12,26±2,91	5,44±5,00

Примечания: n — число наблюдений; * — $p < 0,05$ по критерию Тьюки по сравнению с контролем; a — $p < 0,05$ по критерию Тьюки по сравнению с группой СНК 578 10^{-4} М.
Notes: n is the number of observations; * — $p < 0.05$ by Tukey's test compared to the control; a — $p < 0.05$ by Tukey's test compared to the SNK 578 10^{-4} M group.

в концентрации 10^{-5} М клеток Jurkat доля клеток в S фазе клеточного цикла составляла $26 \pm 2,9$ % [15, 16].

В наших исследованиях блокирование клеточного цикла у доксорубина достигало максимума через 48 ч инкубации в S фазе, что согласуется с работой *Mendivil-Perez M, et al.* (2015), в которой доксорубин вызывал гибель клеток острого лимфобластного лейкоза за счёт апоптоза, индуцированного окислительным стрессом, и путём прямого повреждения ДНК [16]. Однако ингибирующее действие доксорубина на синтез ДНК было также отмечено и в другие фазы клеточного цикла, но в значительно более низких концентрациях [5].

При культивировании клеток Jurkat в течение 48 ч с СНК-578 только в концентрации 10^{-4} М регистрировали увеличение доли клеток, находящихся в G1 фазе клеточного цикла, и сокращение доли клеток, находящихся в S фазе клеточного цикла, что указывает на однонаправленность действия доксорубина и СНК-578 на синтез ДНК в S фазе клеточного цикла.

При изучении противоопухолевых свойств СНК-578 на модели меланомы В16 в опытах на мышах линии С57BL/6 ранее показано, что СНК-578 при сов-

местном введении с доксорубином статистически значимо подавляет рост опухоли на 11-, 15- и 21-е сутки её развития, не вызывая значимого уменьшения объёма опухоли при их отдельном введении. При совместном введении СНК-578 (10 мг/кг) и доксорубин (4 мг/кг) оказывали максимальное антиметастатическое действие, индекс ингибирования метастазирования был равен 98,9 % [8]. Полученные данные на клеточной линии Jurkat подтверждают возможность усиления противоопухолевого действия при совместном применении гидрохлорида 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина (СНК-578) с доксорубином.

Заключение / Conclusion

Таким образом, гидрохлорид 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина (СНК-578) и доксорубин при культивировании клеток Jurkat действуют на синтез ДНК в S фазе клеточного цикла. Полученные данные подтверждают возможность усиления противоопухолевого действия при совместном применении СНК-578 и ДОКС, ранее зарегистрированного в модельных опытах *in vivo*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках темы FGFG-2025-0003 «Технологии сбережения здоровья на основе методологии доклинических исследований безопасности лекарственных средств» при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The study was carried out as part of the FGFG-2025-0003 topic "Health-Saving Technologies Based on the Methodology of Preclinical Drug Safety Research" with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Журиков Руслан Владимирович — ведущий инженер отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: zhurikovrv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1084-690X>

РИНЦ SPIN-код: 6648-1794

Ruslan V. Zhurikov — Leading engineer of the department of drug toxicology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: zhurikovrv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1084-690X>

RSCI SPIN code: 6648-1794

Соколовская Алиса Анатольевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории клеточного стресса ФГБНУ «НИИ общей патологии и физиологии», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0112-2734>
РИНЦ SPIN-код: 6024-6611

Коваленко Лариса Петровна — д. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kovalenko_lp@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0832>
РИНЦ SPIN-код: 5185-4250

Коллик Лариса Геннадьевна — д. б. н., профессор РАН, руководитель лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
РИНЦ SPIN-код: 9126-6922

Alisa A. Sokolovskaya — PhD, Cand. Sci. (Biol.), Leading Research at the Laboratory of Cellular Stress, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0112-2734>
RSCI SPIN code: 6024-6611

Larisa P. Kovalenko — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Research Scientist of Laboratory Drug Toxicology Department of Drug Toxicology Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kovalenko_lp@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0832>
RSCI SPIN code: 5185-4250

Larisa G. Kolik — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor RAS, Head of laboratory of medicinal toxicology Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
RSCI SPIN code: 9126-6922

Список литературы / References

- Potter AJ, Rabinovitch PS. The cell cycle phases of DNA damage and repair initiated by topoisomerase II-targeting chemotherapeutic drugs. *Mutat Res.* 2005 May 2;572(1-2):27-44. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.11.018.
- Yang F, Kemp CJ, Henikoff S. Anthracyclines induce double-strand DNA breaks at active gene promoters. *Mutat Res.* 2015 Mar;773:9-15. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.01.007.
- Tempel M, Green K, Prajapati D, et al. Doxorubicin, a DNA intercalator, inhibits transcription elongation. *Biochem Cell Biol.* 2025 Jan 1; 103:1-12. doi: 10.1139/bcb-2024-0264.
- Cui XY, Skretting G, Jing Y, et al. Hypoxia influences stem cell-like properties in multidrug resistant K562 leukemic cells. *Blood Cells Mol Dis.* 2013 Oct;51(3):177-84. doi: 10.1016/j.bcmd.2013.05.003.
- Lüpertz R, Wätjen W, Kahl R, Chovolou Y. Dose- and time-dependent effects of doxorubicin on cytotoxicity, cell cycle and apoptotic cell death in human colon cancer cells. *Toxicology.* 2010 May 27;271(3):115-21. doi: 10.1016/j.tox.2010.03.012.
- Nicoletto RE, Ofner CM 3rd. Cytotoxic mechanisms of doxorubicin at clinically relevant concentrations in breast cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022 Mar;89(3):285-311. doi: 10.1007/s00280-022-04400-y.
- Патент RU 2686 672 C1. заявка 20.072018 30.04.2019 Бюл.13. Коваленко Л.П., Никитин С.В., Дурнев А.Д. и др. Средство с противоопухолевой и антиметастатической активностью, противовоспалительным и противоаллергенным действием. [Patent RU 2686 672 C1. patent application 20.07.2018. 30.04.2019 Bull. 13. Kovalenko LP, Nikitin SV, Durnev AD, et al. Agent with antitumor and antimetastatic activity, anti-inflammatory and antiallergenic action. (In Russ.)]. Доступно по: <https://patentimages.storage.googleapis.com/90/6c/45/087725f5f5d592/RU2686672C1.pdf> Ссылка активна на 04.02.2026.
- Коваленко Л.П., Коржова К.В., Никитин С.В., и др. 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. [Kovalenko LP, Korzhova KV, Nikitin SV, et al. orrection 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. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2023;69(1):39-45. (In Russ.)]. doi: 10.18097/PBMC20236901039.

9. Никитин С.В., Коваленко Л.П., Ребеко А.Г. и др. Синтез, противоопухолевая и антиметастатическая активность производного 5-оксипириимидина. *Химико-фармацевтический журнал.* 2019;53(8):20-23. [Nikitin SV, Kovalenko LP, Rebebo AG, et al. Synthesis and Antitumor and Antimetastatic Activity of 5-hydroxypyrimidine Derivatives. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Pharmaceutical chemistry journal.* 2019;53:697-700. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s11094-019-02065-1.

10. Журиков Р.В., Коваленко Л.П., Алексеева С.В. и др. Влияние производных 5-оксипириимидина на противоопухолевый эффект гемцитабина, гематологические показатели и продолжительность жизни у мышей с аденокарциномой Ca755. *Вопросы онкологии.* 2023;69(2):238-245. [Zhurikov RV, Kovalenko LP, Alexeeva SV, et al. The effect of 5-hydroxypyrimidine derivatives on the antitumor effect of gemcitabine, hematological parameters, and survival of mice with adenocarcinoma Ca755. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(2):238-245. (In Russ.)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-238-245.

11. Litzow MR, Ferrando AA. How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood.* 2015 Aug 13;126(7):833-41. doi: 10.1182/blood-2014-10-551895.

12. Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):580-588. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.580.

13. Schneider U, Schwenk HU, Bornkamm G. Characterization of EBV-genome negative "null" and "T" cell lines derived from children with acute lymphoblastic leukemia and leukemic transformed non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer.* 1977 May 15;19(5):621-6. doi: 10.1002/ijc.2910190505.

14. Zuryñ A, Litwiniec A, Gackowska L, et al. Expression of cyclin A, B1 and D1 after induction of cell cycle arrest in the Jurkat cell line exposed to doxorubicin. *Cell Biol Int.* 2012;36(12):1129-35. doi: 10.1042/CBI20120274

15. Tian X, Zhu Z, Wang G, et al. Inhibition of DEK Enhances Doxorubicin-Induced Apoptosis and Cell Cycle Arrest in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Cells. *Dis Markers.* 2022 Jun 20;2022:9312971. doi: 10.1155/2022/9312971

16. Mendivil-Perez M, Velez-Pardo C, Jimenez-Del-Rio M. Doxorubicin induces apoptosis in Jurkat cells by mitochondria-dependent and mitochondria-independent mechanisms under normoxic and hypoxic conditions. *Anticancer Drugs.* 2015 Jul;26(6):583-98. doi: 10.1097/CAD.0000000000000223.